

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТЫХ СРЕДСТВ

*Под редакцией
профессора С.К. Зырянова,
профессора Е.А. Ушкаловой*



МЕДИЦИНСКОЕ
ИНФОРМАЦИОННОЕ
АГЕНТСТВО

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СРЕДСТВ

*Под редакцией
профессора С.К. Зырянова,
профессора Е.А. Ушкаловой*



Медицинское информационное агентство

Москва

2021

УДК 615.22
ББК 54.10
К49

К49 Клиническая фармакология сердечно-сосудистых средств / Под ред. проф. С.К. Зырянова, проф. Е.А. Ушкаловой. — Москва : ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2021. — 432 с.

ISBN 978-5-9986-0441-6

В пособии представлены современные данные о фармакодинамике и фармакокинетике сердечно-сосудистых средств, сведения об их сравнительной эффективности и безопасности, полученные в крупных рандомизированных клинических, фармакоэпидемиологических исследованиях и метаанализах, облегчающие выбор оптимального препарата конкретному пациенту. Особое внимание уделяется клинически значимым лекарственным взаимодействиям и применению сердечно-сосудистых средств у особых категорий пациентов — детей, беременных женщин и лиц пожилого возраста.

Пособие может быть рекомендовано студентам медицинских вузов и практикующим врачам.

**УДК 615.22
ББК 54.10**

ISBN 978-5-9986-0441-6

© Зырянов С.К., Ушкалова Е.А. и др., 2021
© Оформление. ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2021

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	6
-------------------------	---

Глава 1. Лекарственные препараты для лечения стабильной ишемической болезни сердца (Фитилев С.Б., Возжаев А.В., Шкробнева И.И.)	11
---	----

1.1. Место ишемической болезни сердца в структуре заболеваемости, этиология и патогенез	11
1.2. Препараты антиангинального и антиишемического действия	14
1.2.1. β -адреноблокаторы	14
1.2.2. Антагонисты кальция	24
1.2.3. Органические нитраты	35
1.2.4. Нитратоподобные препараты — никорандил	41
1.2.5. Блокаторы I_f -каналов — ивабрадин	43
1.3. Препараты метаболического типа действия (миокардиальные цитопротекторы)	46
1.3.1. Триметазидин	47
1.3.2. Ранолазин	50
1.4. Фармакотерапевтическая стратегия в отношении профилактики приступов стенокардии и улучшения качества жизни пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца	55
1.5. Препараты для предупреждения сердечно-сосудистых событий. Антитромбоцитарные средства в лечении ишемической болезни сердца	57
1.5.1. Ацетилсалициловая кислота (АСК)	60
1.5.2. Блокаторы $P2Y_{12}$ -рецепторов	68
1.5.3. Ингибиторы фосфодиэстеразы	79

1.5.4.	Блокаторы гликопротеида IIb/IIIa.....	80
1.5.5.	Уменьшение риска поражения ЖКТ при антитромбоцитарной терапии.....	87
1.6.	Статины и другие гиполипидемические средства	89
1.7.	Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.....	99
 Глава 2. Лекарственные средства, применяемые при сердечной недостаточности (Коровякова Э.А., Байбулатова Е.А.)		
2.1.	Место сердечной недостаточности в структуре заболеваемости, этиология и патогенез.....	101
2.2.	Фармакотерапия сердечной недостаточности	107
2.2.1.	Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)....	112
2.2.2.	Блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА)	120
2.2.3.	Бета-адреноблокаторы	125
2.2.4.	Сакубитрил/валсартан	127
2.2.5.	Антагонисты альдостерона	133
2.2.6.	Диуретическая терапия в лечении хронической сердечной недостаточности	144
2.2.7.	Ивабрадин	148
2.2.8.	Периферические вазодилататоры.....	150
2.2.9.	Негликозидные инотропные средства	152
2.2.10.	Сердечные гликозиды	158
2.2.11.	Эфиры омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (омакор) ...	167
2.2.12.	Антикоагулянты	172
2.2.13.	Низкомолекулярные гепарины (НМГ)	174
2.2.14.	Оральные антикоагулянты	174
 Глава 3. Антигипертензивные средства (Байбулатова Е.А.)		
3.1.	Определение, классификация и эпидемиология артериальной гипертензии	193
3.2.	Этиология и патогенез артериальной гипертензии	195
3.3.	Терапия артериальной гипертензии	205
3.3.1.	Лекарственные средства, влияющие на РААС.....	217
3.3.2.	Антагонисты кальция	224
3.3.3.	Бета-адреноблокаторы	225
3.3.4.	Альфа-адреноблокаторы	227
3.3.5.	Диуретики	240
3.3.6.	Вазодилататоры.....	259
3.3.7.	Лекарственные средства, понижающие тонус вазомоторных центров.....	266
3.3.8.	Ганглиоблокаторы	282
3.3.9.	Симпатолитики	285

3.3.10. Другие антигипертензивные средства	287
3.3.11. Выбор между моно- и комбинированной терапией	287
3.3.12. Меры, направленные на повышение приверженности терапии	292
Глава 4. Антиаритмические препараты (Чельцов В.В., Ушколова Е.А.)	294
4.1. Проводящая система сердца.....	295
4.2. Классификация антиаритмических препаратов	303
4.2.1. ААП I класса	304
4.2.2. ААП II класса.....	322
4.2.3. ААП III класса	331
4.2.4. ААП IV класса	359
4.2.5. Вернакалант	362
4.3. Другие лекарственные средства, обладающие антиаритмическим действием	364
Глава 5. Лекарственные средства, применяемые для лечения легочной гипертензии (Ушколова Е.А.)	369
5.1. Определение, классификация, этиология и патогенез легочной гипертензии.....	369
5.2. Эпидемиология легочной гипертензии	372
5.3. Лечение легочной гипертензии	373
5.4. Специфическая фармакотерапия	376
5.5. Препараты, влияющие на основные сигнальные пути, вовлеченные в патогенез легочной гипертензии.....	378
5.5.1. Препараты, влияющие на сигнальный путь простагличина	378
5.5.2. Антагонисты эндотелиновых рецепторов.....	395
5.5.3. Препараты, влияющие на сигнальный путь оксида азота.....	400
Приложение	420
Литература.....	421

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ААП	— антиаритмические препараты
АВ	— атриовентрикулярный
АВК	— антагонисты витамина К
АВС	— атриовентрикулярная система
АВУ	— атриовентрикулярный узел
АГ	— артериальная гипертензия
АД	— артериальное давление
АДГ	— антидиуретический гормон
АДФ	— аденозиндифосфат
АИР	— агонисты имидазолиновых рецепторов
АИТ	— амиодарониндуцированный тиреотоксикоз
АК	— антагонисты кальция
АКШ	— аортокоронарное шунтирование
АЛТ	— аланинаминотрансфераза
АМКР	— антагонисты минералокортикоидных рецепторов
АРА	— антагонисты рецепторов ангиотензина II
АРНИ	— ангиотензиновые рецепторы и неприлизин-ингибиторы
АСК	— ацетилсалициловая кислота
АСТ	— аспартатаминотрансфераза
АТФ	— аденозинтрифосфат
АЧТВ	— активированное частичное тромбопластиновое время
БАБ	— β -адреноблокаторы

БАР	— блокаторы ангиотензиновых рецепторов
БПНПГ	— блокада правой ножки пучка Гиса
БРА	— блокаторы рецепторов к ангиотензину II
ВГН	— верхняя граница нормы
ВНОК	— Всероссийское научное общество кардиологов
ВСМА	— внутренняя симпатомиметическая активность
ГГТ	— гамма-глутамилтрансфераза
ГКС	— глюкокортикостероиды
ГЛЖ	— гипертрофия левого желудочка
ГМК	— гладкомышечные клетки
ГЭБ	— гематоэнцефалический барьер
ДАД	— диастолическое артериальное давление
ДАТ	— двойная антитромбоцитарная терапия
ДГК	— докозагексаеновая кислота
ДИ	— доверительный интервал
ЖК	— жирные кислоты
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ЖТ	— желудочковая тахикардия
ЗСН	— застойная сердечная недостаточность
иАПФ	— ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИКАГ	— ингибиторы карбоангидразы
ИМ	— инфаркт миокарда
ИМТ	— индекс массы тела
ИПП	— ингибиторы протонной помпы
КАГ	— коронарная ангиография
КДД	— конечно-диастолическое давление
КК	— клиренс креатинина
ККС	— калликреин-кининовая система
КФК	— креатинфосфокиназа
ЛАГ	— легочная артериальная гипертензия
ЛГ	— легочная гипертензия
ЛЖ	— левый желудочек
ЛЖСН	— левожелудочковая сердечная недостаточность
ЛПВП	— липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	— липопротеиды очень низкой плотности

ЛС	— лекарственные средства
МКК	— малый круг кровообращения
ММЛЖ	— масса миокарда левого желудочка
МНО	— Международное нормализованное отношение
МПС	— мочеполовая система
НМГ	— низкомолекулярные гепарины
НОАК	— новые оральные антикоагулянты
НПВС	— нестероидные противовоспалительные средства
НР	— нежелательные реакции
НФГ	— нефракционированный гепарин
НЭЖК	— незаменимые эссенциальные жирные кислоты
ОДСН	— острая декомпенсация сердечной недостаточности
ОИМ	— острый инфаркт миокарда
ОКС	— острый коронарный синдром
ОЛСН	— острая левожелудочковая сердечная недостаточность
ОНМК	— острое нарушение мозгового кровообращения
ОПСН	— острая правожелудочковая сердечная недостаточность
ОПСС	— общее периферическое сопротивление сосудов
ОСН	— острая сердечная недостаточность
ОХС	— общий холестерин
ОЦК	— объем циркулирующей крови
ПИР	— прямые ингибиторы ренина
ПОМ	— поражение органов-мишеней
ППТ	— площадь поверхности тела
РААС	— ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКИ	— рандомизированное клиническое исследование
САД	— систолическое артериальное давление
САС	— симпатoadреналовая система
САУ	— синоатриальный узел
СВ	— сердечный выброс
СД	— сахарный диабет
СИБС	— стабильная ишемическая болезнь сердца
СКФ	— скорость клубочковой фильтрации
СМАД	— суточное мониторирование артериального давления
СН	— сердечная недостаточность

СРБ	— С-реактивный белок
ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания
ССС	— сердечно-сосудистая система
СССУ	— синдром слабости синусового узла
ТП	— трепетание предсердий
ТТГ	— тиреотропный гормон
ТТС	— трансдермальная терапевтическая система
ТЭЛА	— тромбоэмболия легочной артерии
ФВ ЛЖ	— фракция выброса левого желудочка
ФДЭ	— фосфодиэстераза
ФК	— функциональный класс
ФП	— фибрилляция предсердий
ХБП	— хроническая болезнь почек
ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
ХПН	— хроническая почечная недостаточность
ХсЛПВП	— холестерин липопротеидов высокой плотности
ХсЛПНП	— холестерин липопротеидов низкой плотности
ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
ХТЭЛГ	— хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
цАМФ	— циклическая аденилатциклаза
цГМФ	— циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС	— центральная нервная система
ЦОГ	— циклооксигеназа
ЦП	— цирроз печени
ЧКВ	— чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЭДТА	— этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭКГ	— электрокардиография
ЭКС	— электрокардиостимуляция (электрокардиостимулятор)
ЭПК	— эйкозапентаеновая кислота
АСС	— Американское общество кардиологов
АСГ	— Американское общество гастроэнтерологов
АНА	— Американская ассоциация сердца
AUC	— площадь под кривой «концентрация–время»
C _{max}	— максимальная концентрация
C _{ss}	— стабильные концентрации в плазме крови

ESC	— Европейское общество кардиологии
$T_{1/2}$	— период полувыведения
Vd	— объем распределения
WPW	— синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта

Глава 1

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Фитилев С.Б., Возжаев А.В., Шкребнева И.И.

1.1. МЕСТО ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В СТРУКТУРЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Коронарная недостаточность, ведущая к тяжелой ишемии миокарда, в настоящее время остается лидирующей причиной смертности в Северной Америке, Западной Европе и России. Положительные тенденции, заключающиеся в снижении заболеваемости и смертности от этого заболевания, в наименьшей степени характерны для России. И хотя существует такое представление, что достигнутые успехи связаны преимущественно с развитием современных технологий кардиохирургического лечения, вряд ли такая точка зрения может претендовать на абсолютную истину.

Именно на пике успеха коронарокардиохирургии в XXI веке становится очевидным, что данный подход не является панацеей в лечении ишемической болезни сердца (ИБС), а вопрос фармакологического воздействия на данное заболевание благодаря стремительному развитию фармацевтических технологий приобретает, как никогда, актуальное значение.

Успех фармакотерапии всегда определяется соотношением уровня понимания патогенеза заболевания и возможностью технологий обеспечить максимально селективное воздействие на основные механизмы развития клинических синдромов.

Говоря о синдроме сердечной боли в контексте ИБС, нельзя не считаться с бытующей точкой зрения, что стенокардия сегодня такая же, как во времена *Гебердена*, красочное описание которого, сделанное более 200 лет назад, хорошо известно каждому клиницисту. Однако совокупность накопленных знаний к настоящему моменту позволяет считать, что старое описание отражает ситуацию, характерную только для части больных ИБС, и на практике любой врач сталкивается с чрезвычайной вариабельностью стенокардитического синдрома.

Не останавливаясь на вопросе разновидностей синдрома сердечной боли и причинности недостаточности коронарного кровообращения, необходимо подчеркнуть, что для клинического фармаколога приоритетным являются понимание патогенеза ишемии миокарда и оценка возможности фармакологического воздействия на данный процесс. С этой точки зрения оптимальной представляется схема, предложенная *Р. Горлин* (1980), отражающая энергетику метаболизма миокарда и ее зависимость от коронарного кровоснабжения (рис. 1.1).



Рис. 1.1. Схема патогенеза ишемии миокарда

Согласно данной схеме, потенциальными точками приложения действия антиишемических препаратов являются прежде всего факторы, определяющие потребность миокарда в кислороде, — ЧСС, сократимость и напряжение миокарда (пред- и постнагрузка). Значительно меньший удельный вес в нормализации недостаточности коронарного кровообращения играют фармакологические препараты, влияющие на величину коронарного кровотока, которая зависит от длительности диастолы, перфузионного давления в аорте и общей резистивности венечных артерий, включающей артериальный, артериолярный, внутримиокардиальный факторы и коллатеральное кровообращение.

Клиническая классификация препаратов антиишемического действия представлена в табл. 1.1.

Таблица 1.1
Классификация лекарственных средств для лечения стабильной ИБС

Обладающие антиангинальным и антиишемическим действием	Предупреждающие сердечно-сосудистые события
β-адреноблокаторы	β-адреноблокаторы
Антагонисты кальция	Антитромбоцитарные средства
Органические нитраты	Гиполипидемические средства
Блокаторы I _f -каналов	Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
Нитратоподобные средства	
Активаторы K ⁺ -каналов	
Миокардиальные цитопротекторы	

Наряду с препаратами антиишемического действия, которые преследуют цель устранения симптомов заболевания и повышения качества жизни, в настоящее время огромное значение в фармакотерапии ИБС придается препаратам, которые способствуют вторичной профилактике заболевания, улучшению прогноза и уменьшению неблагоприятных событий, к которым относятся в первую очередь острый инфаркт миокарда (ОИМ), количество госпитализаций и летальных исходов за определенный промежуток времени. Достижение этих целей происходит за счет фармакологических групп, приведенных также в табл. 1.1.

1.2. ПРЕПАРАТЫ АНТИАНГИНАЛЬНОГО И АНТИИШЕМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

1.2.1. β -адреноблокаторы

Фармакодинамика. β -адренорецепторы подразделяются на три подтипа:

- 1) β_1 -адренорецепторы расположены в сердце, через них опосредуются стимулирующие влияния катехоламинов: учащение синусового ритма, улучшение внутрисердечной проводимости, повышение возбудимости миокарда, усиление сократимости миокарда (положительные хроно-, дромо-, батмо-, инотропный эффекты);
- 2) β_2 -адренорецепторы локализуются преимущественно в бронхах, гладкомышечных клетках сосудистой стенки, скелетных мышцах, в поджелудочной железе; при их стимуляции реализуются бронхолитический и сосудорасширяющие эффекты, расслабление гладких мышц и секреция инсулина;
- 3) β_3 -адренорецепторы присутствуют на мембранах адипоцитов, принимают участие в термогенезе и липолизе.

В 1988 г. *J.W. Black* и соавт. (разработчики β -адреноблокаторов) была присуждена Нобелевская премия. Клиническая значимость этих препаратов оценена как «величайший прорыв в борьбе с болезнями сердца после открытия дигиталиса 200 лет назад».

Клиническое применение имеет в основном блокада β_1 -адренорецепторов, что обеспечивает отрицательные хроно-, дромо-, ино- и батмотропные эффекты на сердце (табл. 1.2).

β -адреноблокаторы имеют различные фармакодинамические свойства, от которых зависят выраженность и продолжительность эффектов, являющихся следствием характера действия на основные фармакологические мишени. Основные характеристики такого действия:

- сила связывания с рецептором;
- селективность (кардиоселективность);
- наличие или отсутствие внутренней симпатомиметической активности (ВСМА);
- дополнительные (как правило, сосудорасширяющие) свойства препаратов.

Таблица 1.2

Основные эффекты β -адреноблокаторов и их клиническое значение

Эффект	Следствие	Клиническое значение
<i>Кардиальные эффекты β_1-адреноблокады</i>		
Отрицательный хро- нотропный	Снижение ЧСС (бради- кардитическое действие)	Антиишемическое дей- ствие
Отрицательный дромо- тропный	Замедление АВ-проводни- мости	Антиаритмическое дей- ствие
Отрицательный батмо- тропный	Снижение возбудимости миокарда	Антиаритмическое дей- ствие
Отрицательный инотроп- ный	Снижение сократитель- ной способности мио- карда	Антиишемическое дей- ствие
Снижение постнагрузки	Снижение артериального давления	Антиишемическое дей- ствие Гипотензивное действие
<i>Внекардиальные эффекты β_1-адреноблокады</i>		
Уменьшение печеночного и мезентериального кро- вотока	Снижение давления в системе воротной вены	Снижение печеночного метаболизма
Уменьшение образования внутриглазной жидкости	Снижение внутриглазно- го давления	Антиглаукомное действие
Угнетение ЦНС (для ли- пофильных соединений)	Седация либо слабость, сонливость, депрессия, бессонница, кошмарные сновидения, галлюцина- ции и т.д.	Дополнительные жела- тельные эффекты для так называемых «гиперсим- патиков» либо побочное действие
Синдром отмены (для короткодействующих пре- паратов)	Обострение стенокардии, гипертонии	Побочное действие
<i>Эффекты β_2-адреноблокады</i>		
Повышение тонуса глад- кой мускулатуры бронхов	Бронхоспазм	Побочное действие
Повышение тонуса глад- кой мускулатуры артерий	Повышение ОПСС, коро- нароспазм, уменьшение почечного кровотока	Побочное действие
Торможение гликогеноли- за и глюконеогенеза	Усиление гипогликемиче- ского действия	Лекарственное взаимо- действие

Силу связывания с рецептором (прочность связи ЛС с рецептором) определяют как концентрацию норадреналина, которая требуется для преодоления конкурентной связи на уровне рецептора (то есть фактически это есть значение константы диссоциации комплекса рецептор-антагонист). Чем выше эта концентрация, тем сила связывания с рецептором больше. В зависимости от силы связывания антагониста с рецептором эффект антагониста может быть обратимым или необратимым.

β_1 -селективность (кардиоселективность) определяет тропность β -адреноблокаторов главным образом к β_1 -рецепторам. Для изучения кардиоселективности оценивают степень ингибирования препаратом влияния агонистов β -адренорецепторов на частоту сердечных сокращений, тремор, артериальное давление, тонус бронхов в сравнении с эффектами пропранолола (неселективного $\beta_1\beta_2$ -адреноблокатора).

Степень селективности определяет выраженность силы и длительность действия β -адреноблокатора. Преимущественная блокада β_1 -адренорецепторов означает уменьшение эффектов β_2 -блокады, а значит, снижает вероятность побочных эффектов. Кардиоселективность более выражена при использовании малых доз препаратов этой группы, с увеличением дозы она значительно уменьшается или полностью утрачивается.

Внутренняя симпатомиметическая активность характеризует способность некоторых β -адреноблокаторов (например, альпренолола, ацебутолола, окспренолола, пенбутолола, пиндолола, талинолола, практолола) стимулировать высвобождение норадреналина из пресинаптических окончаний и вызывать частичный агонистический (стимулирующий) эффект на β -рецепторы, которые сами же и блокируют. С точки зрения клинической эффективности их влияние на ЧСС, сократимость и другие функции миокарда значительно слабее, чем у препаратов, не имеющих ВСМА, они могут применяться у лиц с исходно низкой ЧСС.

Дополнительные свойства β -адреноблокаторов связывают с их способностью расширять сосуды. Это может осуществляться за счет блокады α_1 -адренорецепторов (лабеталол, карведилол), стимуляции β_2 -адренорецепторов (дилевалол) либо наличия нитратоподобной активности (небиволол активирует эндотелиаль-

ный оксида азота). Основные фармакодинамические свойства некоторых β -адреноблокаторов приведены в табл. 1.3.

Таблица 1.3

Фармакодинамические свойства β -адреноблокаторов

Лекарственное средство	Сила связывания с β -рецептором	β_1 -селективность	ВСМА	α -адреноблокаторы	Другие свойства
Атенолол	1,0	+2	0	0	Длительное действие
Ацебутолол	н/д	+1	+1	0	
Бетаксолол	1,0	+2	0	0	
Бисопролол	10,0	+3	0	0	
Карведилол	10,0	+1	0	+1	Вазодилатация
Метопролол	1,0	+2	0	0	Длительное действие
Надолол	н/д	0	0	0	Длительное действие
Небиволол	н/д	+3	0	0	Вазодилатация
Соталол*	0,3	0	+1	0	Длительное действие

* Соталол используется только как антиаритмический препарат (III класс).

В зависимости от степени селективности и наличия вазодилатирующих свойств *M.R. Bristow* в 1997 г. была предложена классификация β -адреноблокаторов (табл. 1.4).

Таблица 1.4

Классификация β -адреноблокаторов (Bristow M.R., 1997)

Поколение	Свойства	Типичный представитель
I поколение	Неселективные: $\beta_1/\beta_2 = 1$	Пропранолол, тимолол
II поколение	Кардиоселективные	Метопролол, атенолол, бисопролол
III поколение: β -блокаторы с вазодилатирующими свойствами	Неселективные Селективные	Карведилол Небиволол

Механизм антиангинального (антиишемического) действия β -адреноблокаторов:

- 1) снижают потребность миокарда в кислороде за счет уменьшения ЧСС, сократимости миокарда и снижения постнагрузки (снижение системного АД);

2) повышают доставку кислорода за счет увеличения диастолы (основной период питания миокарда).

Фармакокинетика. Выделяют гидрофильные, липофильные и амфифильные β -адреноблокаторы (табл. 1.5).

Таблица 1.5

Фармакокинетические свойства β -адреноблокаторов

Препарат	Липо- фильность		Биодоступ- ность, %	$T_{1/2}$, ч	Связь с белка- ми, %	Пути элиминации, %	
						печень	почки
Атенолол	Гидро- филь- ные	—	40–60	6–9	5	10	90
Надолол		—	30–50	14–24	25	0	100
Эсмолол		—	—	9 мин	55	0	0
Ацебутолол	Амфи- филь- ные	+1	35–50	3–4 8–13 (ак- тивный метабо- лит)	25	60	40
Бисопролол		+1	90	10–12	30	50	50
Карведилол	Липо- филь- ные	+1	25 (высокая скорость преси- стемного мета- болизма)	7	98–99	100	0
Метопроло- ла сукцинат		+1	30–40	3,5	5–10	95	5
Бетаксолол		+2	80–90	16–22	50	85	15
Небиволол		+3	от 12 (у бы- стрых метабо- лизаторов) до 96 (у мед- ленных метабо- лизаторов)	10–11	98	48	38

Наличие гидрофильных, амфифильных либо липофильных свойств отражается на особенностях метаболизма, распределе- ния и выведения препаратов из организма, а также коррекции доз при лекарственном взаимодействии и недостаточности ор- ганов выделения (табл. 1.6).

Таблица 1.6

Особенности фармакокинетики β -адреноблокаторов в зависимости от свойств растворимости

Свойства растворимости	Пресистемный метаболизм	Влияние индукторов/ингибиторов CYP450	Распределение через ГЭБ, плаценту, в камеры глаза	Выведение	Выведение при недостаточности органов выделения
Гидрофильность	Низкий	Не влияют	Не проникают	Преимущественно почки	Снижается при снижении СКФ, у пожилых
Амфифильность	Умеренный	Клинической значимости не имеют	Проникают	Печень/почки	Снижается только при тяжелых степенях печеночной и почечной недостаточности
Липофильность	Высокий	Выраженное	Проникают	Преимущественно печень	Снижается при тяжелой степени печеночной недостаточности

Клиническая эффективность β -адреноблокаторов. D.F. Shu и соавт. (2012) провели метаанализ по оценке отдаленных эффектов β -адреноблокаторов у больных стабильной стенокардией (26 результатов клинических исследований, 6108 пациентов), который показал достоверные преимущества по улучшению прогноза в сравнении с отсутствием лечения, и сопоставимое улучшение прогноза по сравнению с антагонистами кальция. Применение β -адреноблокаторов является важным при лечении стабильной стенокардии после перенесенного острого инфаркта миокарда¹, так как β -адреноблокаторы уменьшают вероятность внезапной смерти (в среднем на 27–39%), повторного инфаркта миокарда (ИМ) и увеличивают общую продолжительность жизни больных, перенесших ИМ. β -адреноблокаторы значительно улучшают прогноз жизни больных, если ИБС осложнена сердечной недостаточностью.

¹ Клинические рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению стабильной ИБС, 2013.

Плейотропные эффекты β -адреноблокаторов проявляются в уменьшении ишемии и гипоксии миокарда, некроза и апоптоза кардиомиоцитов, предохранении их от нарушений кальциевого гомеостаза, нормализации диастолического расслабления сердца, уменьшении фиброза миокарда и деградации коллагенового матрикса. Эти механизмы способствуют улучшению функции миокарда. В 2005 г. были опубликованы результаты пятилетнего наблюдения 4840 больных, перенесших чрескожное вмешательство на коронарных артериях, которое продемонстрировало снижение риска рестеноза у пациентов, получавших после вмешательства терапию β -адреноблокаторами.

Специалисты в настоящее время отдают предпочтение селективным β -адреноблокаторам из-за меньшего риска побочных эффектов. Их эффективность была доказана в крупных клинических исследованиях относительно метопролола замедленного высвобождения, бисопролола, небиволола, карведилола. Эти препараты рекомендуют назначать больным, перенесшим ИМ. При назначении альпренолола, атенолола, окспренолола положительных результатов получить не удалось.

Показания к применению β -адреноблокаторов в лечении ИБС:

- наличие стенокардии напряжения;
- «немая» ишемия миокарда;
- сопутствующая сердечная недостаточность;
- ишемия миокарда при сопутствующих нарушениях ритма сердца;
- перенесенный инфаркт миокарда.

Основные побочные эффекты β -адреноблокаторов:

- слабость;
- нарушение АВ-проводимости;
- брадикардия;
- периферическая вазоконстрикция;
- бронхообструкция;
- нарушения обмена (липиды, углеводы);
- сексуальные расстройства;
- кошмарные сновидения, угнетение ЦНС — для липофильных препаратов;
- синдром отмены.

Противопоказания к применению β -адреноблокаторов:

- обструктивные заболевания легких;
- нарушения АВ-проводимости;
- брадикардия (менее 48 уд./мин);
- артериальная гипотония (систолическое АД ниже 100 мм рт. ст.);
- острая сердечная недостаточность;
- выраженный стеноз периферических артерий.

Особенности применения β -адреноблокаторов в группах риска приведены в табл. 1.7.

Таблица 1.7

Применение β -адреноблокаторов в группах риска

Группа риска	Особенности применения	Препараты
Беременность	Применение при беременности возможно, если польза для матери превышает риск развития побочных эффектов у плода. Влияние на плод: внутриутробная задержка роста, гипогликемия, брадикардия, возможно расстройство дыхания (неонатальная асфиксия) у новорожденных. Если необходимо лечение небивололом, нужно проводить наблюдение за маточно-плацентарным кровотоком и ростом плода. Лечение необходимо прервать за 48–72 ч до родов. Когда это невозможно, нужно установить строгое наблюдение за новорожденными в течение 48–72 ч после родоразрешения	Бисопролол Небиволол
	Противопоказан	Карведилол
Лактация	В период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить	Метопролола сукцинат Бисопролол Карведилол Небиволол
Дети	Противопоказаны до 18 лет	Метопролола сукцинат Бисопролол Карведилол Небиволол

Продолжение ↗

Окончание табл. 1.7

Группа риска	Особенности применения	Препараты
Пожилые люди	В случае появления нарастающей брадикардии (менее 50 уд./мин), артериальной гипотензии (систолическое АД ниже 100 мм рт. ст.), АВ-блокады, бронхоспазма, желудочковых аритмий уменьшить дозу или прекратить лечение. Прекращать терапию при развитии депрессии	Бисопролол
	У пациентов в возрасте старше 70 лет суточная доза не должна превышать 25 мг (1 таб. 25 мг) 2 раза в сутки	Карведилол
	Для пациентов старше 65 лет начальная доза составляет 2,5 мг/сут. При необходимости суточную дозу можно увеличить до 5 мг	Небиволол
Печеночная недостаточность	Уменьшить дозу или прекратить лечение	Бисопролол Метопролола сукцинат
Почечная недостаточность	Уменьшить дозу или прекратить лечение	Бисопролол
	Отменить	Карведилол
	При клиренсе креатинина менее 20 мл/мин начальная доза 2,5 мг/сут. При необходимости суточную дозу можно увеличить до 5 мг. Необходим контроль функции почек 1 раз в 4–5 месяцев	Небиволол

Клинически значимые лекарственные взаимодействия β-адреноблокаторов приведены в табл. 1.8.

Таблица 1.8

Лекарственные взаимодействия β-адреноблокаторов

Препараты, группа	Результат взаимодействия
<i>Фармакодинамическое взаимодействие</i>	
Верапамил, дилтиазем	Усиливается отрицательное действие на сократимость миокарда и АВ-проводимость
Гипотензивные средства, нитраты или блокаторы медленных кальциевых каналов	Усиление гипотензивного действия
Антиаритмические препараты 1-го класса и амиодарон	Усиление отрицательного инотропного действия и удлинение времени проведения возбуждения по предсердиям

Препараты, группа	Результат взаимодействия
Трициклические антидепрессанты, барбитураты и производные фенотиазина	Усиление гипотензивного действия
β -адреномиметики (изопреналин, добутамин)	Снижение эффекта обоих препаратов
α -, β -адреномиметики (эпинефрин, норэпинефрин)	Усиление вазоконстрикторных свойств адреномиметиков, повышение АД
Инсулин, гипогликемические средства	Усиление гипогликемии, нивелирование ее симптомов (тахикардия, потливость, тремор)
<i>Фармакокинетическое взаимодействие</i>	
Препараты, ингибирующие обратный захват серотонина, или другие средства, биотрансформирующиеся с участием изофермента CYP2D6	Повышается концентрация небиволола в плазме крови, метаболизм небиволола замедляется, что может привести к риску возникновения брадикардии
Индукторы микросомальных ферментов (например, рифампицин, фенobarбитал, курение)	Снижение концентрации липофильных β -адреноблокаторов
Ингибиторы микросомальных ферментов	Увеличение концентрации липофильных β -адреноблокаторов

Дозирование β -адреноблокаторов. Клинически важным маркером повышения симпатoadреналовой системы является ЧСС в покое.

Доказано:

- в когорте с ЧСС 90–99 уд./мин частота летальных осложнений ИБС и внезапной смерти выше по сравнению с группой, имеющей ЧСС менее 60 уд./мин;
- при АГ и ИБС достоверно чаще регистрируется тахикардия;
- после ОИМ ЧСС служит независимым прогностическим критерием летальности в раннем постинфарктном периоде и в течение 6 месяцев после ОИМ.

Принцип подбора дозы. При адекватной дозе препарата ЧСС в покое должна колебаться в пределах 55–60 уд./мин, при более тяжелой стенокардии — 50 уд./мин¹.

¹ Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации ВНОК, 2008.

1.2.2. Антагонисты кальция

Фармакодинамика. Антагонисты кальция (АК) являются селективными блокаторами медленных кальциевых каналов (L-типа или потенциалзависимых), локализованных в синоатриальных, атриовентрикулярных путях, волокнах Пуркинье, кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках сосудов и других органов, скелетных мышцах.

Основной механизм их действия — уменьшение поступления Ca^{2+} через кальциевые L-каналы, чувствительные к АК. Строго говоря, АК не вступают в какой-либо антагонизм с ионами Ca^{2+} и не блокируют кальциевые каналы, но влияют на их модуляцию, увеличивая и/или уменьшая продолжительность разных фаз состояния (фаза 0 — закрытые каналы, фаза 1 и 2 — открытые каналы) и изменяя таким образом кальциевый ток. По химическому строению различают три группы антагонистов кальция:

- 1) фенилалкиламины — производные папаверина (верапамил, галлопамил, тиапамил);
- 2) бензотиазепины — дилтиазем, клентиазем;
- 3) дигидропиридины — нифедипин и его производные (нитрендипин, нимодипин, фелодипин, никардипин, амлодипин, лерканидипин и т.д.).

Различия между АК дигидропиридинового и недигидропиридинового ряда отражаются в разных участках связывания с порами кальциевых каналов и в большей сосудистой чувствительности дигидропиридиновых средств (амлодипин, нифедипин, фелодипин).

Фенилалкиламины и бензотиазепины принято объединять общим названием «недигидропиридины», так как их характеризует тропность к миокарду (дополнительное название — «брадикардитические»), тогда как дигидропиридины осуществляют свое действие преимущественно в сосудах. Для некоторых препаратов этой группы свойственна избирательность действия в отношении коронарных (нисолдипин) и мозговых сосудов (нимодипин) (табл. 1.9).

Блокаторы кальциевых каналов имеют разную степень селективности в отношении сосудов (табл. 1.10).

Таблица 1.9

Тканевая селективность антагонистов кальция

Препарат	Кардиомио- циты	Проводящая система сердца	Гладкая мускулатура сосудов
Верапамил	+	+	+
Дилтиазем	+	+	+
Нифедипин	+	—	++
Нитрендипин	+	—	+++
Никардипин	+	—	++++
Нисолдипин	+	—	++++ (коронарные)
Нимодипин	+	—	++++ (мозговые)
Фелодипин	+	—	++++
Амлодипин	+	—	++++
Лацидипин	+	—	++++

Таблица 1.10

Вазоселективность антагонистов кальция

Препарат	Коэффициент селективности (сосуды/миокард)	Препарат	Коэффициент селективности (сосуды/миокард)
Верапамил	0,92	Нитрендипин	80
Дилтиазем	8,9	Амлодипин	80
Нифедипин	20	Фелодипин	103

Механизм антиангинального действия блокаторов кальцевых каналов — недигидропиридинов — схож с таковым у β -адреноблокаторов: снижение потребности миокарда в кислороде достигается за счет урежения ЧСС (преимущественно), понижения сердечного выброса и постнагрузки (снижение ОПСС), а повышение доставки — за счет увеличения диастолы и незначительного влияния на коронарные сосуды.

Дигидропиридины снижают постнагрузку за счет выраженного действия на периферические артериолы и в меньшей степени — венулы, что обеспечивает снижение преднагрузки. Они могут вызывать рефлекторную тахикардию в ответ на снижение

артериального давления, хотя эта способность в большей степени характерна для препаратов короткого действия.

Фармакокинетика. Антагонисты кальция — липофильные препараты. После приема внутрь они практически полностью всасываются, но за счет высокой степени пресистемного метаболизма имеют достаточно низкую биодоступность: 10% (ладипин), 10–38% (верапамил), 30–45% (дилтиазем); около 60% (нифедипин, амлодипин). Полнота всасывания в системный кровоток у препаратов с низкими значениями биодоступности, как правило, в значительной степени зависит от совместного приема с пищей. Степень связывания с белками (главным образом с альбуминами) высокая, объемы распределения большие — от 70 л в среднем (нифедипин) до 450 л (верапамил, дилтиазем), что обеспечивает их способность проникать через ГЭБ, плаценту и в грудное молоко.

Все представители этой группы подвергаются метаболизму в печени. Метаболиты могут выводиться в основном почками (верапамил, дилтиазем, нифедипин, амлодипин) либо иметь двойной путь выведения (остальные дигидропиридины).

Лекарственные формы антагонистов кальция. Большинство антагонистов кальция назначаются внутрь. Верапамил, дилтиазем, нифедипин, нимодипин могут вводиться парентерально.

Лекарственные формы антагонистов кальция для приема внутрь могут иметь несколько видов — обычного (быстрого) либо модифицированного (замедленного, длительного) высвобождения. Поскольку лекарственная форма препарата имеет решающее значение в скорости достижения терапевтически действующей концентрации (T_{\max}), времени ее удержания (T_{AUC}), а также суточных колебаний эффективной концентрации (C_{\max}/C_{\min}), можно с уверенностью говорить о *фармакокинетической эффективности* данных лекарственных форм.

Отношение C_{\max}/C_{\min} в плазме крови, отражающее стабильность плазменной концентрации в течение суток без резких «пиков» и «спадов», с одной стороны, обеспечивает стабильность эффекта, с другой — не стимулирует «стрессорные» системы организма, тем самым обеспечивая лучший профиль безопасности.

В этой связи антагонисты кальция классифицируют по поколениям: I, IIa, IIb и III (табл. 1.11).

Таблица 1.11

Классификация антагонистов кальция
(по Т. Токо-Ока, W.G. Nayer, 1995 в модификации)

Группа	Поколение			
	I	IIa	IIb	III
Дигидропиридины артерии >> миокард	Нифедипин	Нифедипин SR/GITS Фелодипин ER Никардипин SR	Бенидипин Фелодипин Никардипин Исрадипин Манидипин Нилвадипин Нимодипин Нисолдипин Нитрендипин	Амлодипин Лацидипин Лерканиди- пин
Бензотиазепины артерии = миокард	Дилтиазем	Дилтиазем SR	—	—
Фенилалкиламины артерии << миокард	Верапамил	Верапамил SR	—	—

Примечание: SR (*sustained release*) — замедленное высвобождение; ER (*extended release*) — длительное высвобождение; GITS (*gastro-intestine therapeutic system*) — гастроинтестинальная терапевтическая система.

Лекарственные формы с замедленным высвобождением обеспечивают оптимальную концентрацию без значимых колебаний в течение длительного времени; для их создания используют нерастворимый или плохорастворимый матрикс, который создает условие для постепенного высвобождения. К таким лекарственным формам относятся ретардные таблетки (*slow-release, sustained release, extended release*).

Необходимо отметить, что данные лекарственные формы не могут применяться в целях неотложной терапии. Так, скорость достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) препаратов I поколения — 1–2 ч, T_{max} препаратов II поколения — 3–6 ч.

Уровень максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) у лекарственных форм с замедленным высвобождением в 1,5–2 раза ниже, чем у лекарственных форм с обычным (быстрым) высвобождением, что служит преимуществом перед препаратами I поколения: наряду с обеспечением стабильной терапевтической концентрации в течение длительного времени (до 24 ч),

улучшается переносимость препаратов (устранение побочных эффектов, связанных с резкой и чрезмерной вазодилатацией — головные боли, головокружения, гиперемии лица, приливы, тахикардия), что существенно повышает комплаентность пациентов.

Таблица 1.12

Фармакокинетика нифедипина в зависимости от его лекарственных форм

Лекарственная форма	Начало эффекта	Продолжительность эффекта	Кратность приема (в сутки)	Примечание
Таблетки сублингвально	5–10 мин	15–45 мин	3–4	Скорость наступления эффекта увеличивается при разжевывании
Капсулы	30–60 мин	4–6 ч	3–4	Колебания концентрации 15–70 нг/мл
Таблетки SR, ER	10–15 мин	21 ч	1	Колебания концентрации 15–30 нг/мл
Таблетки GITS	60 мин	24 ч	1	Колебаний концентрации нет — около 20 нг/мл

Лекарственные формы с контролируемым высвобождением характеризуются способностью выделять лекарственное вещество в соответствии с кинетикой «нулевого» порядка, т.е. с постоянной скоростью. Процесс высвобождения из таких форм не зависит от влияния различных физиологических или патологических факторов (прием пищи, действие пищеварительных ферментов, механическое воздействие в процессе продвижения в ЖКТ и т.п.). Такие лекарственные формы позволяют прогнозировать развитие терапевтического эффекта. К ним относятся желудочно-кишечные терапевтические системы, покрытые полупроницаемой нерастворимой оболочкой, внутри которых содержится активное и осмотическое вещество, выполняющее функции осмотического насоса (GITS, Oros), «выдавливающего» препарат в просвет кишечника. Существуют также лекарственные формы, содержащие микрогранулы (микрокапсулы) — частицы лекарственного

вещества, покрытые собственной оболочкой, обеспечивающей контролируемое высвобождение, и объединенные в общую форму с растворимой оболочкой. Колебания концентрации в течение суток такие препараты не дают (табл. 1.12).

Представляют интерес дигидропиридины III поколения. Основные отличия этих препаратов состоят в способности избирательно взаимодействовать одновременно со всеми местами связывания внутри кальциевых каналов. Обладая высокой степенью липофильности, они накапливаются в мембранах клеток и продолжительное время находятся в связи со своими мишенями, что обеспечивает их более высокую эффективность.

Клиническая эффективность антагонистов кальция в лечении стабильной ишемической болезни сердца (СИБС). Антагонисты кальция имеют несколько существенных плеiotропных эффектов, оказывающих влияние на течение СИБС и ее исходы.

Плеiotропные эффекты АК

1. *Антиатеросклеротический эффект АК* — связан со способностью высоколипофильных (амлодипин) АК уменьшать агрегацию липопротеидов низкой плотности с мембранными липидами клеток, что лежит в основе повреждения клеток, дисфункции эндотелия и деструктивного воспаления, ассоциируемых с атеросклерозом.

В клиническом исследовании CAMELOT у пациентов с ИБС на фоне терапии амлодипином (в отличие от эналаприла и плацебо) показано достоверное замедление роста атеромы, что, в свою очередь, ассоциировалось со снижением сердечно-сосудистых осложнений на 31%.

2. *Ангиопротекторное действие* — обусловлено торможением агрегации тромбоцитов, уменьшением адгезии моноцитов, пролиферации ГМК, инаktivацией ЭТ-I. В настоящее время доказана четкая корреляция степени утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий с частотой развития инфаркта миокарда и мозгового инсульта.

В исследованиях VHAS (верапамил), PREVENT (амлодипин), INSIGHT (нифедипин) и ELSA (лацидипин) результаты оценки толщины интима-медиа показали, что АК замедляют развитие атеросклеротического поражения сонных артерий у больных АГ.

3. *Регрессия гипертрофии ЛЖ* при лечении АК объясняется влиянием на процессы ремоделирования в тканях. Это может оказывать благоприятное действие в отношении исходов ИБС. Применение нифедипина сопровождалось снижением содержания коллагена в миокарде, а регрессия гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) наблюдалась и при длительном лечении амлодипином. Обзор всех проведенных исследований показал, что АК вызывают обратное развитие ГЛЖ в большей степени, чем диуретики, но в меньшей степени, чем ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

4. *Ренопротективное действие.* Нефропротективное действие антагонистов кальция складывается из следующих механизмов: влияние на внутрипочечную гемодинамику (прямой вазодилатирующий эффект на почечные сосуды и опосредованный через блокирование вазоконстрикторного влияния ангиотензина II), уменьшение почечной гипертрофии и пролиферации мезангиальных клеток, предотвращение нефрокальциноза благодаря уменьшению перегрузки клеток почечной паренхимы ионами кальция.

Преимущества АК перед β -адреноблокаторами в лечении СИБС:

- метаболическая нейтральность;
- не вызывают бронхообструкцию;
- не вызывают периферическую вазоконстрикцию.

В исследовании *R.A. Chahine* и соавт. (1993) пациенты с доказанной стенокардией вазоспастического характера показывали значительное уменьшение эпизодов стенокардии, частоты дополнительного приема нитроглицерина. В многоцентровом исследовании CAPE (1994) по данным 48-часового мониторинга ЭКГ амлодипин значительно снижал частоту эпизодов депрессии сегмента *ST* и общее время ишемии, а также частоту болевой ишемии и прием короткодействующих нитратов.

Влияние на сердечно-сосудистые осложнения. В последние годы целый ряд крупных клинических испытаний, таких как ALLHAT, VALUE, ASCOT и ACCOMPLISH, подтвердил клиническую пользу терапии, основанной на АК, в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений и снижении сердечно-сосудистой смертности.

Дилтиазем и верапамил могут снижать риск повторного ИМ у больных с впервые возникшим ИМ без зубца Q, которым противопоказаны β -адреноблокаторы (Ryan T. et al., 1999).

У больных, получавших амлодипин, наблюдалось уменьшение числа госпитализаций вследствие прогрессирования или дестабилизации течения стенокардии и сердечной недостаточности (СН), операций реваскуляризации миокарда (исследование PREVENT). С другой стороны, применение АК короткого действия при ИМ увеличивает смертность.

При ИБС стабильного течения применение длительно действующих АК может иметь преимущество перед другими препаратами в определенной части случаев, если учитывать их адекватный антигипертензивный и антиангинальный эффекты, а также метаболическую нейтральность.

Применение отдельных препаратов — антагонистов кальция в лечении СИБС

Недигидропиридиновые антагонисты кальция. Верапамил обладает наиболее широким спектром утвержденных показаний из всех АК, включая все разновидности стенокардии. Косвенные доказательства свидетельствуют о хорошей безопасности, однако с рисками блокады сердца, брадикардии и сердечной недостаточности. Антиангинальная активность такая же, как у метопролола. При артериальной гипертонии и ИБС верапамил по сравнению с атенололом реже вызывает новые эпизоды сахарного диабета и приступы стенокардии и реже приводит к психологической депрессии. Бета-адреноблокаторы в сочетании с верапамилем настоятельно не рекомендуются (в связи с риском блокады сердца): для такой комбинации следует использовать дигидропиридиновые АК.

Дилтиазем обладает более благоприятным профилем побочных эффектов, имеет преимущества перед верапамилем в лечении стенокардии напряжения. Как и верапамил, дилтиазем действует путем периферической вазодилатации, устраняет вызванную физической нагрузкой коронарную вазоконстрикцию, оказывает слабое отрицательное инотропное действие и подавляет синусовый узел. Сравнительные исследования исходов при лечении дилтиаземом и верапамилем отсутствуют. Как и для верапамила, не рекомендуется назначать дилтиазем в комбинации

с β -адреноблокатором, а также у пациентов с ИБС и дисфункцией левого желудочка.

Дигидропиридиновые антагонисты кальция. *Короткодействующий нифедипин* — препарат для купирования приступа стенокардии напряжения или вазоспастической стенокардии.

Пролонгированный нифедипин. Этот препарат — мощный артериальный вазодилататор с небольшим числом серьезных побочных эффектов. Пролонгированный нифедипин особенно тщательно изучали у пациентов с ИБС и артериальной гипертонией при его добавлении к β -адреноблокаторам. В исследовании ACTION, крупном плацебо-контролируемом исследовании, было показано, что при СИБС пролонгированный нифедипин безопасен и уменьшает потребность в коронарной ангиографии и сердечно-сосудистых вмешательствах. Имеется несколько противопоказаний к назначению нифедипина (тяжелый аортальный стеноз, обструктивная кардиомиопатия, сердечная недостаточность). Тщательно подобранная комбинация нифедипина с β -адреноблокатором обычно возможна и желательна. Вазодилаторные побочные эффекты включают головную боль и отек голеней.

Амлодипин. Очень большой период полувыведения амлодипина и его хорошая переносимость делают этот препарат эффективным антиангинальным средством.

Побочные эффекты редкие, в основном заключаются в развитии отека голеней. В 24-месячном исследовании у пациентов с ИБС и нормальным АД амлодипин уменьшал риск сердечно-сосудистых событий. Ишемия, индуцированная физической нагрузкой, более эффективно устраняется амлодипином, чем β -адреноблокатором атенололом, а их комбинация была более эффективной.

Другие. Фелодипин, лацидипин и лерканидипин обладают стандартными свойствами, присущими другим пролонгированным дигидропиридиновым АК.

Побочное действие антагонистов кальция. Общие для антагонистов кальция побочные эффекты:

- 1) *эффекты, связанные с периферической вазодилатацией* (головная боль, гиперемия кожных покровов лица и шеи, сердцебиение, отеки голеней, артериальная гипотония);

- 2) *эффекты, связанные с угнетающим действием на миокард* (брадикардия, нарушение АВ-проводимости);
- 3) *желудочно-кишечные расстройства* (запоры, диарея, тошнота).

Противопоказания к назначению антагонистов кальция.

Антагонисты кальция противопоказаны:

- при артериальной гипотонии;
- при выраженной сердечной недостаточности или существенном снижении сократительной способности миокарда (кроме амлодипина);
- при остром инфаркте миокарда (с левожелудочковой недостаточностью);
- нифедипин не следует назначать при аортальном и субаортальном стенозе, нестабильной стенокардии;
- верапамил и дилтиазем противопоказаны при брадикардии, нарушениях атриовентрикулярной проводимости, синдроме слабости синусового узла, синдроме WPW.

Особенности применения антагонистов кальция систематизированы в табл. 1.13.

Таблица 1.13

Применение антагонистов кальция в группах риска

Группа риска	Особенности применения	Препараты
Беременность	Категория С при беременности. Противопоказан до 20 недель	Нифедипин
	Противопоказан	Верапамил Дилтиазем Амлодипин
Лактация	Противопоказаны	Нифедипин Верапамил Дилтиазем Амлодипин
Дети	Противопоказаны до 18 лет	Нифедипин Верапамил Дилтиазем Амлодипин
Пожилые люди	Необходимо снижение дозы из-за снижения метаболизма	Нифедипин Верапамил Дилтиазем Амлодипин

Продолжение ↗

Окончание табл. 1.13

Группа риска	Особенности применения	Препараты
Печеночная недостаточность	У больных с печеночной недостаточностью удлиняется $T_{1/2}$ и увеличивается биодоступность	Нифедипин Верапамил Дилтиазем Амлодипин
Почечная недостаточность	Коррекция дозы не требуется	Нифедипин Верапамил Дилтиазем Амлодипин

Лекарственные взаимодействия антагонистов кальция представлены в табл. 1.14.

Таблица 1.14

Лекарственные взаимодействия антагонистов кальция

Взаимодействующие препараты	Результат взаимодействия	Антагонисты кальция
Фармакодинамические взаимодействия		
Нестероидные противовоспалительные средства	Снижение антигипертензивного эффекта	Все препараты
Средства для ингаляционного наркоза	Усиление гипотонии	Все препараты
Антиаритмические препараты I класса	Усиление кардиодепрессивных эффектов, удлинение QT	Верапамил Дилтиазем Фелодипин
β-адреноблокаторы	Усиление кардиодепрессивных эффектов	Верапамил Дилтиазем
α-адреноблокаторы	Усиление антигипертензивного эффекта	Все препараты
Фармакокинетические взаимодействия		
Циметидин	Замедление метаболизма антагонистов кальция	Все препараты
Фенобарбитал, рифампицин, никотин	Увеличение клиренса антагонистов кальция	Все препараты
Сердечные гликозиды	Увеличение концентрации сердечных гликозидов, увеличение риска побочных эффектов и передозировки	Верапамил Дилтиазем Фелодипин

Взаимодействующие препараты	Результат взаимодействия	Антагонисты кальция
Теofilлин, хинидин, вальпроаты, карбамазепин	Подавление метаболизма и увеличение концентрации в плазме, увеличение риска побочных эффектов и передозировки	Верапамил Дилтиазем
Препараты с высоким связыванием с белками плазмы (хинидин, антикоагулянты, НПВС, антиконвульсанты)	Изменение связывания с белками плазмы и увеличение свободной концентрации, увеличение риска побочных эффектов и передозировки	Верапамил Нифедипин

1.2.3. Органические нитраты

Фармакодинамика. Механизм действия нитратов *на уровне клетки* — служат экзогенными донаторами окиси азота. NO, в свою очередь, стимулирует растворимую в цитоплазме гуанилатциклазу, в результате чего из гуанозинтрифосфата образуется циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), который стимулирует транспортирующую кальций АТФазу саркоплазматического ретикулума. В итоге увеличивается поступление кальция в саркоплазматический ретикулум и снижается его концентрация в цитозоле. Следствием снижения внутриклеточной концентрации кальция является релаксация мышечной клетки.

Основным эффектом нитратов на *органным уровне* считается расслабление гладкой мускулатуры сосудистой стенки. Нитраты обладают большей тропностью к венозным сосудам (осуществляющим отток крови от висцеральных органов и конечностей) и в меньшей степени — к артериальным. Такое влияние на сосуды позволяет отнести нитраты к группе периферических вазодилататоров (нитровазодилататоров).

Механизм антиангинального действия нитратов:

- 1) снижают потребность миокарда в кислороде за счет снижения преднагрузки (в результате снижения венозного давления и объема притекающей к сердцу венозной крови). Это способствует уменьшению объема полостей сердца и увеличению фракции выброса левого желудочка;
- 2) уменьшают потребность миокарда в кислороде за счет снижения постнагрузки (в результате вазодилатации артериальных сосудов и снижения ОПСС);

- 3) в результате уменьшения преднагрузки и наполнения камер сердца снижается напряжение их стенок, улучшается кровообращение в субэндокардиальных и интрамуральных областях миокарда во время диастолы, усиливается кровоснабжение ишемизированных зон миокарда;
- 4) расширяют коронарные коллатеральные сосуды и увеличивают коронарный кровоток, не вызывая синдрома коронарного обкрадывания. Этот эффект носит дозозависимый характер. Имеются данные о возможности восстановления функции эндотелия после введения небольших доз нитратов, не способных оказать самостоятельное гемодинамическое действие.

Поскольку нитраты обладают мощными вазодилатирующими свойствами, они способны вызывать компенсаторную тахикардию в ответ на резкое снижение артериального и венозного давления.

Дополнительные свойства нитратов — антитромбоцитарный эффект за счет влияния на внутриклеточную гуанилатциклазу не только сосудов, но и тромбоцитов, что снижает их адгезионную и агрегационную активность.

Фармакокинетика. Нитраты — пролекарства, которые внутри гладкомышечной клетки сосуда денитрируются до активной формы — окиси азота, которая идентична эндотелийрелаксирующему фактору (EDRF).

Органические нитраты представлены тремя фармакологически активными веществами (табл. 1.15), что отличает их друг от друга с позиций фармакокинетики (табл. 1.16).

Таблица 1.15

Классификация нитратов по химическому строению и продолжительности действия

Короткого действия	Средней продолжительности действия	Пролонгированного действия
Глицерила тринитрат (ГТН)	Изосорбида-2-динитрат (ИСДН)	Изосорбида-5-мононитрат (ИСМН) — активный метаболит изосорбида-2-динитрата

Таблица 1.16

Фармакокинетические особенности нитратов и их лекарственных форм

Параметр	Глицерила тринитрат	Изосорбида динитрат	Изосорбида мононитрат
Пресистемный метаболизм	Подвергается при оральном применении	Подвергается	Отсутствует
Биодоступность	Сублингвально – 100% Орально – 1%	Сублингвально – 59% Орально – 22% TTC – 93%	Орально – 100%
Vd (л)	Большой	600	600
Связь с белками (%)	60	30	4
T _{1/2}	Сублингвально – 20 мин Орально – 4 ч В/в – 1–4 ч	30–40 мин (при однократном введении); 2–4 ч (при многократном введении)	4–6 ч
Время начала эффекта (мин)	Таб. сублингвально – 0,5–10 Спрей – 0,5–10 Таб. орально – 30 TTC – 60	Таб. сублингвально – 0,5–10 Спрей – 0,5–10 Таб. орально – 30	Таб. орально – 30–45 Пролонгир. таб. – 60–90
Продолжительность действия	Таб. сублингвально 10–30 мин	Таб. сублингвально 1–2 ч Спрей – 15–120 мин Таб. орально 4–6 ч Пролонгир. таб. – 8–12 ч	Таб. орально – до 12 ч Пролонгир. таб. – 24 ч

Продолжение ➤

Параметр	Глицерила тринитрат	Изосорбида динитрат	Изосорбида мононитрат
C_{max}	Сублингвально — 3,0 нг/мл ТТС — 0,5–1,0 нг/мл	Разовый прием 10 мг препарата создает концентрацию 6,7 нг/мл ТТС — 3–5 нг/мл. Отличается высокой вариабельностью концентрации в крови	436 нг/мл. Отличается невысокой вариабельностью концентрации в крови
Общий клиренс (л/мин)	25–30	Нет данных	1,8
Метаболизм	Быстро метаболизируется в печени путем денитрации глутатионредуктазой, находящейся в печеночных клетках и эритроцитах. В результате образуется глицерила динитрат, обладающий вазодилатирующей активностью, и мононитрат, которые в дальнейшем деградируют до глицерила и в виде глюкуроноидов элиминируются с мочой	Метаболизм в печени с образованием активного метаболита изосорбида-5-мононитрата	Метаболизируется в почках, при этом образуются два фармакологически неактивных метаболита (глюкурониды), период полувыведения которых составляет 6–8 ч
Лекарственные формы	Таблетки сублингвально Спрей Раствор для в/в инфузий ТТС Пероральная микрокапсулированная таблетка	Таблетки сублингвально Спрей Пероральные лекарственные формы обычного и замедленного высвобождения (таблетки и капсулы с замедленным высвобождением)	Пероральные лекарственные формы обычного и замедленного высвобождения (матриксные таблетки, капсулы с микрогранулами). Раствор для в/в инфузий

Примечание. ТТС — трансдермальная терапевтическая система.

Клиническое применение органических нитратов. *Короткодействующие нитраты* применяют для купирования приступа стенокардии. Наибольшее значение имеют сублингвальные и аэрозольные формы глицерила тринитрата или изосорбида-2-динитрата.

Нитроглицерин также можно использовать для профилактики приступа стенокардии после эмоционального стресса, сексуальной активности или при холодной погоде.

Изосорбида динитрат (5 мг сублингвально) способен купировать приступ стенокардии примерно на 1 ч. После перорального приема гемодинамические и антиангинальные эффекты сохраняются на протяжении нескольких часов, что обеспечивает более длительную защиту от стенокардии, чем после приема нитроглицерина сублингвально.

Лекарственные формы для внутривенных инфузий используются в лечении неотложных состояний и позволяют быстро достичь терапевтическую действующую концентрацию, поддерживать ее в течение нужного времени и при необходимости быстро уменьшить или прекратить действие препарата.

Пролонгированные нитраты не обеспечивают постоянной эффективности при регулярном приеме в течение длительного времени, если не включать интервалы по 8–10 ч без приема нитратов или с их приемом в низкой дозе (в связи с развитием толерантности). При приеме пролонгированных нитратов ухудшается эндотелиальная дисфункция, в связи с чем эта группа не является группой первой линии при выборе антиишемических средств.

Терапия пролонгированным изосорбидом динитратом, согласно Клиническим рекомендациям по лечению стабильной ишемической болезни сердца¹, не считается основанной на доказательствах.

В терапии СИБС преимущества имеют пролонгированные лекарственные формы мононитратов, назначаемые в больших дозах 2 раза в сутки.

Трансдермальные формы (пластыри) нитроглицерина не способны обеспечить его 24-часовое поступление при длитель-

¹ Клинические рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению стабильной ИБС, 2013.

ном использовании. Прерывистое применение, с интервалами по 12 ч, обеспечивает эффекты включения/выключения примерно с началом действия через несколько минут и длительностью 3–5 ч. Для второй и третьей доз данные по эффективности отсутствуют.

Побочные эффекты органических нитратов:

- гипотония (наиболее частый побочный эффект), постуральная гипотензия, обморок;
- головная боль (частая причина непереносимости и отказа от применения пациентами);
- рефлекторная тахикардия;
- повышение внутриглазного давления;
- метгемоглобинемия;
- толерантность (может быть устранена с помощью ежедневного *nitrate-free* интервала или перерыва на 3–5 дней после 3–6 недель регулярного приема).

Противопоказания к применению органических нитратов:

- повышенная чувствительность к нитратам;
- черепно-мозговая гипертензия; недавно перенесенная травма головы;
- шок, коллапс, гипотензия (САД < 90 мм рт. ст.);
- токсический отек легких;
- закрытоугольная форма глаукомы с высоким внутриглазным давлением;
- тяжелая анемия.

Применение органических нитратов в группах риска представлено в табл. 1.17.

Таблица 1.17

Применение органических нитратов в группах риска

Группа риска	Рекомендации
Беременность	Рекомендации по FDA — категория C. Противопоказаны
Лактация	Противопоказаны
Дети	Противопоказаны до 18 лет
Пожилые люди	С осторожностью (опасность гипотонии)
Нарушения функции почек	Противопоказаны при выраженных нарушениях
Нарушения функции печени	Противопоказаны при выраженных нарушениях

Лекарственные взаимодействия нитратов. В основном они носят фармакодинамический характер.

- При совместном назначении антагонистов кальция усиливается вазодилатация и снижается артериальное давление.
- При одновременном приеме с селективными ингибиторами ФДЭ-5 (силденафил и др.) в связи с эректильной дисфункцией или для лечения легочной гипертензии может возникнуть серьезная артериальная гипотензия. Силденафил уменьшает АД приблизительно на 8,4/5,5 мм рт. ст. и намного больше при совместном приеме с нитратами. В случае неумышленного назначения комбинации ингибитора ФДЭ-5 и нитрата для скорой помощи могут потребоваться агонисты α -адренергических рецепторов или даже норадреналин.
- Нитраты нельзя назначать с блокаторами α -адренорецепторов. У мужчин с заболеваниями предстательной железы, принимающих тамсулозин (блокатор α_{1A} - и α_{1B} -адренорецепторов), нитраты назначать можно.

1.2.4. Нитратоподобные препараты — никорандил

Никорандил — нитратное производное никотинамида.

Фармакодинамика. Никорандил стимулирует АТФ-зависимые K^+ -каналы в гладкомышечных клетках коронарных и периферических сосудов. Вызывает гиперполяризацию клеточных мембран и за счет нитратоподобного действия увеличивает содержание циклического гуанилмонофосфата внутри клеток, что приводит к расслаблению миокардиоцитов и защищает их от гипоксии. Не изменяет ЧСС, снижает системное артериальное давление до 10%, в связи с чем улучшается кровоснабжение головного мозга при ишемическом инсульте.

Купирует приступ стенокардии в течение 10–15 мин при сублингвальном приеме.

Фармакокинетика. После приема внутрь полностью абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 0,5–1 ч. Связь с белками плазмы составляет 25%. Метаболизируется в печени. Период полувыведения составляет 50 мин. Элиминируется почками.

Клиническая эффективность. В проспективном исследовании IONA (Impact of Nicorandil in Angina) у 5126 пациентов с СИБС, наблюдавшихся в среднем 1,6 года, препарат снизил риск сердечно-сосудистых событий на 14% (относительный риск 0,86; $p = 0,027$). Тем не менее об уменьшении симптомов не сообщалось. При длительном пероральном приеме никорандил может стабилизировать коронарную бляшку пациентов со стабильной стенокардией.

Побочные эффекты

Центральная и периферическая нервная система: головокружение, шум в ушах, головная боль, бессонница.

Дыхательная система: одышка, усиление кашля, бронхит.

Сердечно-сосудистая система: тахикардия, постуральная гипотензия, приливы крови к коже лица, периферические отеки.

Пищеварительная система: тошнота, неприятные ощущения в желудке, рвота. Возможно развитие язвы слизистой полости рта, кишечника и перианальной области.

Противопоказания к применению:

- острый инфаркт миокарда и три месяца после него;
- коллапс, кардиогенный шок;
- стенокардия Принцметала;
- нестабильная стенокардия;
- атриовентрикулярная блокада 2-й и 3-й степени;
- артериальная гипотензия (при диастолическом давлении 100 мм рт. ст. и ниже);
- рефрактерная гиперкалиемия.

Таблица 1.18

Назначение никорандила в группах риска

Группа риска	Рекомендации
Беременность	Рекомендации по FDA — категория C. Противопоказан
Лактация	Противопоказан
Дети	Противопоказан до 18 лет
Пожилые люди	С осторожностью (опасность гипотонии)
Нарушения функции почек	С осторожностью
Нарушения функции печени	—

Особенности применения никорандила у пациентов, относящихся к группам риска при назначении лекарств, приведены в табл. 1.18.

Лекарственные взаимодействия. Усиливается антиангинальный эффект при одновременном применении с гипотензивными средствами, вазодилататорами, антидепрессантами, диуретиками, β -адреноблокаторами, этанолом, ингибиторами 5-фосфодиэстеразы и моноаминоксидазы.

1.2.5. Блокаторы I_f -каналов — ивабрадин

Фармакодинамика. Ивабрадин (Кораксан®) — избирательный и специфический ингибитор I_f -каналов синоатриального узла. При поддержании мембранного потенциала на уровне -35 мВ, т.е. при закрытых I_f -каналах, связывания ивабрадина с клетками синусового узла не происходит. Способность ингибировать f -каналы совершается при более отрицательном значении трансмембранного потенциала, когда канал находится в открытом состоянии. В таком случае препарат способен достичь связывающего участка, расположенного внутри поры f -канала, подавить I_f -ток и обеспечить эффективное снижение ЧСС.

Специфическое свойство связывания ивабрадина с открытыми f -каналами определило концепцию «зависимой терапевтической полезности»:

- уровень связывания ивабрадина зависит от уровня открытия f -каналов и ЧСС;
- эффективность ивабрадина возрастает при большей ЧСС.

Антиишемический и антиангинальный эффект обусловлен снижением ЧСС, что приводит к снижению потребности миокарда в кислороде. Увеличение диастолы способствует повышению доставки кислорода к ишемизированным участкам миокарда. Ивабрадин также обеспечивает улучшение регионарной сократимости миокарда в зоне сниженного коронарного кровотока. Практически не влияет на сократительную способность миокарда, скорость проведения в атриовентрикулярном узле и артериальное давление.

Фармакокинетика. Препарат быстро всасывается после перорального приема. Биодоступность — около 40%. Пища не

влияет на биодоступность ивабрадина. Пиковая концентрация в плазме достигается через 1–1,5 ч. Объем распределения составляет 1,4 л/кг. Связь с белками плазмы — около 70%. Средняя концентрация в плазме при достижении равновесного состояния — 10 нг/мл. Равновесная концентрация препарата достигается в течение 24 ч.

Препарат подвергается активному метаболизму, известно около 22 метаболитов.

Основной метаболизм происходит в печени с участием цитохрома CYP3A4. Мощные ингибиторы CYP3A4 повышают концентрацию и период полувыведения препарата. Индукторы печеночного метаболизма уменьшают площадь под фармакокинетической кривой препарата.

$T_{1/2}$ в условиях регулярного приема составляет около 2 ч. Выводится в виде метаболитов в равной степени печенью и почками. Менее 10% перорально принятой дозы обнаруживается в моче в неизмененном виде.

Клиническая эффективность. Антиишемический и антиангинальный эффекты ивабрадина (5, 7,5 или 10 мг 2 раза в день) по контролю приступов стенокардии, уменьшению ишемии миокарда у пациентов со стабильной стенокардией сравним с антиангинальными и антиишемическими эффектами атенолола и амлодипина (100 и 10 мг/сут соответственно). Показатели потребления кислорода миокардом были значительно ниже в группе пациентов, получавшей ивабрадин, по сравнению с группой, получавшей амлодипин.

Частота неблагоприятных побочных эффектов была сравнимой, ивабрадин показал высокую переносимость.

Антиангинальный эффект сохранялся при длительном регулярном применении без развития фармакологической толерантности. Не выявлено синдрома отмены после прекращения приема препарата.

Преимущества препарата особенно проявляются при необходимости контроля ЧСС у пациентов, имеющих противопоказания к назначению β -адреноблокаторов.

Побочные эффекты. *Нарушение зрительного восприятия* (у 14% пациентов). Связаны с ингибированием f -каналов в клетках сетчатки. Зрительные изменения восприятия (фотопсии),

умеренно выраженные, спонтанно исчезают в ходе терапии. Проявляются изменениями яркости в ограниченной зоне зрительного поля при резком изменении интенсивности освещения, при рассматривании блестящих предметов в ярком свете. Только у 1% пациентов появление фотопсии стало причиной отказа от лечения или изменения обычного распорядка дня.

Частое побочное явление представляет собой расплывчатость зрения. Побочные эффекты со стороны зрения могут быть ограничением применения препарата пациентами, управляющими различными видами транспортных средств или работающими на конвейерных производственных линиях.

Со стороны *сердечно-сосудистой системы*: частые — брадикардия, АВ-блокада 1-й степени, желудочковая экстрасистолия; редкие — сердцебиения, наджелудочковая экстрасистолия.

Со стороны *желудочно-кишечного тракта*: редкие — тошнота, запор, диарея.

Общие нарушения: частые — головная боль, головокружения, редкие — одышка, мышечные судороги.

Лабораторные изменения: редкие — гиперурикемия, эозинофилия, повышение уровня креатинина в плазме крови.

Противопоказания:

- брадикардия (ЧСС в покое менее 60 уд./мин до начала лечения);
- синдром слабости синусового узла (СССУ);
- наличие искусственного водителя ритма;
- синусовая аритмия;
- АВ-блокада 2-й степени;
- артериальная гипотония (ниже 90/50 мм рт. ст.);
- острый инфаркт миокарда, кардиогенный шок;
- острый период инсульта;
- пигментная дегенерация сетчатки.

Особенности применения ивабрадина в группах риска представлены в табл. 1.19.

Лекарственное взаимодействие

- Не рекомендуется сочетанное применение ивабрадина с препаратами, удлиняющими интервал *QT*: хинидином, дизопирамидом, бепредилом, соталолом, ибутилидом, амиодароном, пимозидом, зипразидом, сертиндолом, меф-

лохином, галофантрином, пентамидином, цизапридом, эритромицином.

- Не рекомендуется одновременное применение с сильными ингибиторами изофермента системы цитохрома Р450 3А4, такими как противогрибковые средства группы азолов (ке-токоназол, итраконазол), антибиотики из группы макро-лидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеаз (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон.

Таблица 1.19

Применение ивабрадина в группах риска

Группа риска	Рекомендации
Беременность	Противопоказан
Лактация	Противопоказан
Дети	Противопоказан детям до 18 лет
Пожилые люди	У пациентов в возрасте 75 лет и старше рекомендуемая начальная доза составляет 2,5 мг (по 1/2 таб. 5 мг) 2 раза в сутки. В дальнейшем возможно увеличение дозы препарата
Нарушения функции почек	Противопоказан при тяжелой степени почечной недостаточности
Нарушения функции печени	Противопоказан пациентам с выраженной печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлда–Пью)

1.3. ПРЕПАРАТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ТИПА ДЕЙСТВИЯ (МИОКАРДИАЛЬНЫЕ ЦИТОПРОТЕКТОРЫ)

В последние годы наблюдается заметный интерес к метаболическому направлению в лечении стабильной стенокардии. Применение антиангинальных и антиишемических препаратов метаболического действия позволяет избежать неблагоприятных последствий при назначении или увеличении доз антиангинальных препаратов гемодинамического действия (нитровазодилататоры, блокаторы β-адренорецепторов, блокаторы медленных кальциевых каналов). Эта группа препаратов представлена три-метазидином и ранолазином.

1.3.1. Триметазидин

Фармакодинамика. Антиангинальный, антиишемический и цитопротективный эффект триметазидина обусловлен оптимизацией энергетического обмена кардиомиоцитов в условиях ишемии миокарда.

Миокард получает энергию в виде молекул аденозинтрифосфата (АТФ), которые синтезируются непосредственно в кардиомиоцитах через окисление энергетических субстратов в митохондриях. Основные энергетические субстраты для кардиомиоцитов — длинноцепочечные жирные кислоты (ЖК) и глюкоза (2/3 АТФ синтезируются из ЖК, 1/3 — из глюкозы). Образование АТФ за счет распада глюкозы осуществляется в основном в ходе ее анаэробного окисления (гликолиза), конечным продуктом которого является пируват. Этот процесс требует в значительной степени меньших затрат кислорода, чем β -окисление жирных кислот. В условиях гипоксии окисление ЖК прекращается, происходит накопление ЖК и их недоокисленных метаболитов в кардиомиоцитах, что провоцирует цитотоксические эффекты в отношении клеток миокарда.

Триметазидин, будучи частичным ингибитором β -окисления ЖК (селективный ингибитор длинноцепочечной 3-кетоацил-КоА-тиолазы — фермент β -окисления ЖК), «переключает» энергетический обмен с β -окисления жирных кислот на гликолиз. Это защищает кардиомиоциты от ишемического повреждения и улучшает эффективность работы сердца.

Лекарственные средства, способные ограничить использование ЖК в пользу окисления глюкозы, получили название цитопротективных антиишемических антиангинальных препаратов с метаболическим механизмом действия (миокардиальные цитопротекторы).

Фармакокинетика. Триметазидин имеет две лекарственные формы: с обычным (Предуктал[®]) и модифицированным (замедленным) высвобождением (Предуктал МВ[®]). Предуктал МВ[®] обладает фармакокинетическими и клиническими преимуществами перед обычной лекарственной формой триметазидина, обеспечивая дополнительный антиангинальный и антиишеми-

ческий эффекты в течение суток с контролем ишемии ранних утренних часов.

Фармакокинетические параметры модифицированной формы высвобождения триметазидина — Предуктала МВ®

Модифицированная форма высвобождения триметазидина позволяет поддерживать терапевтическую концентрацию активного вещества в течение 11 ч на уровне 75% от максимальной, что позволяет применять препарат 2 раза в день для поддержания более стабильной концентрации триметазидина в течение суток по сравнению с формой обычного высвобождения активного вещества.

Гидрофильный матрикс лекарственной формы Предуктала МВ® при контакте с жидкостью желудочно-кишечного тракта после набухания превращается в гель, формирующий своеобразный барьер, который контролирует высвобождение триметазидина и обеспечивает равномерность и продолжительность действия препарата. Биодоступность препарата не зависит от приема пищи. Стабильная концентрация активного вещества достигается через 2–3 дня после начала регулярного приема препарата.

Объем распределения составляет 4,8 л/кг, что предполагает хорошую диффузию триметазидина в ткани. Связывание с белками сыворотки крови низкое. Триметазидин выводится в основном почками в неизмененном виде. Период полувыведения составляет 7 ч, увеличивается до 12 ч у пациентов старше 65 лет. Почечный клиренс триметазидина прямо коррелирует с клиренсом креатинина.

Печеночный клиренс снижается с возрастом.

Клиническая эффективность. Применение триметазидина достоверно снижает частоту приступов стенокардии, увеличивает время выполняемой нагрузки, время нагрузки до появления депрессии сегмента *ST*, продолжительность пиковой нагрузки как при монотерапии, так и в комбинации с другими антиангинальными средствами.

Увеличение коронарного резерва лиц с ИБС отмечается после 15-го дня регулярного приема препарата.

Сочетанное применение пропранолола с триметазидином было эффективнее, чем применение пропранолола с изосорбидом динитратом по влиянию на частоту ангинозных приступов и переносимость нагрузочного теста.

Дополнительный антиангинальный эффект триметазидина сохраняется при длительном регулярном применении, обеспечивая хорошую переносимость и улучшение качества жизни.

Имеются данные о восстановлении функции гибернирующего миокарда, что может быть использовано для пациентов, не подлежащих ангиопластике, или при невозможности хирургического лечения ИБС.

Препарат не предназначен для купирования приступов стенокардии и не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации.

Побочные эффекты триметазидина:

- экстрапирамидные симптомы (дрожание, ригидность, акинезия), обратимые после отмены препарата;
- ортостатическая гипотензия;
- приливы крови к коже лица;
- редко — тошнота, рвота, возможны аллергические реакции.

Таблица 1.20

Применение триметазидина в группах риска

Группа риска	Рекомендации
Беременность	Противопоказан из-за отсутствия клинических данных о безопасности его применения
Лактация	Неизвестно, выделяется ли триметазидин с грудным молоком, поэтому препарат не рекомендуется в период лактации
Дети	Противопоказан детям до 18 лет
Пожилые люди	У пациентов в возрасте 75 лет и старше следует назначать с осторожностью из-за повышения его экспозиции
Нарушения функции почек	Противопоказан при тяжелой степени почечной недостаточности (КК менее 15 мл/мин)
Нарушения функции печени	Противопоказан пациентам с выраженной печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлда–Пью)

Противопоказания:

- болезнь Паркинсона;
- двигательные расстройства (мышечная ригидность, нарушение походки и синдром беспокойных ног);
- аллергические реакции.

Особенности назначений триметазидина в группах риска представлены в табл. 1.20.

Лекарственное взаимодействие триметазидина не описано.

1.3.2. Ранолазин

Ранолазин (Ранекса®) представляет собой ингибитор позднего натриевого тока (INa) в сердце.

Фармакодинамика. Электрическое возбуждение миоцита вызывает открытие каналов, обеспечивающих ток Na в сердце, что делает возможным приток натрия в клетку во время деполяризации. Пиковый ток INa запускает потенциал действия в сердце. Период открытия каналов очень краток (1–2 мс), после чего они инактивируются и возвращаются в состояние покоя во время реполяризации. Так происходит у подавляющего большинства натриевых каналов, однако часть каналов инактивируется недостаточно эффективно, что позволяет некоторому количеству натрия продолжать поступать в клетку. Это и называется поздним INa. В условиях патологии (например, при ишемии, гипоксии, инфаркте миокарда, сердечной недостаточности) поздний ток INa усиливается и натрий продолжает поступать в клетку, что вызывает ее перегрузку натрием. Это приводит к активации натрий-кальциевого обменника: натрий покидает клетку, а кальций поступает внутрь нее. Увеличение внутриклеточной концентрации кальция повышает левожелудочковое диастолическое напряжение, увеличивает потребность в кислороде и ухудшение его доставки, приводит к электрической нестабильности, которая способствует развитию аритмии.

Механизм антиангинального и антиишемического действия ранолазина: нормализует внутриклеточные концентрации натрия и кальция. В результате устраняются повреждающие эффекты перегрузки кальцием. Клиническим свидетельством торможения позднего натриевого тока под действием ранолазина служит значительное укорочение интервала QT_c (QT_c — скорректированное значение QT с учетом ЧСС).

Фармакокинетика. Ранолазин быстро всасывается в кишечнике, биодоступность — 76%. Пища не оказывает влияния на всасывание. Ранолазин является субстратом для *P*-гликопротеина.

Распределение. Приблизительно 62% ранолазина связывается с белками плазмы крови, в основном с α_1 -кислыми гликопротеинами и незначительно с альбумином. Средний объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}) составляет около 180 л.

Метаболизируется в кишечнике и в печени главным образом с помощью изоферментов *CYP3A4* и в меньшей степени — с участием *CYP2D6*. Период полувыведения препарата составляет 7 ч, и при приеме 2 раза в сутки он достигает стационарного состояния примерно через 3 дня.

Приблизительно 5% выделяется в неизмененном виде с мочой и фекалиями. Ранолазин является *субстратом транспортера органических катионов 2 (ОСТ2)*.

Клиническая эффективность. Ранолазин имеет значимое преимущество по сравнению с плацебо в увеличении времени до возникновения приступа стенокардии и до появления депрессии сегмента *ST* на 1 мм при приеме в дозе 500–1000 мг 2 раза в сутки. Препарат значительно улучшает переносимость физических нагрузок. Для ранолазина зафиксирована зависимость «доза–эффект»: при приеме в более высокой дозе антиангинальный эффект был выше, чем при приеме в более низкой дозе.

У 6560 пациентов в исследовании MERLIN TIMI-36 (Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: Thrombolysis In Myocardial Infarction) с недавно возникшим ОКС без подъема сегмента *ST* пользы терапии ранолазином обнаружено не было. У пациентов с предшествующей хронической стенокардией, включенных в исследование MERLIN, ранолазин достоверно снизил риск рецидивов ишемии.

В недавно проведенном исследовании TERISA (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina) ранолазин уменьшил частоту приступов стабильной стенокардии у 949 пациентов с сахарным диабетом, уже получавших один или два антиангинальных препарата, и снизил частоту использования сублингвального нитроглицерина. Благоприятные эффекты были более выраженными у пациентов с более высокими уровнями гликированного гемоглобина.

У пациентов, получавших ранолазин, отмечена достоверно меньшая частота возникновения аритмий по сравнению с плацебо, включая желудочковую тахикардию типа пируэт.

Воздействие на гемодинамику у пациентов, получавших лечение ранолазином в виде монотерапии или в комбинации с другими антиангинальными средствами, отмечено незначительное урежение ЧСС (< 2 уд./мин) и снижение систолического АД (< 3 мм рт. ст.).

Во время лечения развитие толерантности к ранолазину не происходит. После резкого прекращения приема препарата частота развития приступов стенокардии не увеличивается.

Побочные эффекты. Ранолазин в целом хорошо переносится. В табл. 1.21 приведены побочные эффекты препарата и частота их возникновения.

Таблица 1.21
Побочные эффекты ранолазина и частота их возникновения

Орган или система	Частота возникновения		
	часто	нечасто	редко
Обмен веществ, питание	—	Снижение аппетита, анорексия, дегидратация	—
ЦНС	—	Тревога, бессонница, помутнение сознания, галлюцинации	Дезориентация
Нервная система	Головокружение, головная боль	Заторможенность, обморок, гипестезия, сонливость, тремор, постуральное головокружение, парестезия	Амнезия, спутанность сознания, потеря сознания, нарушения координации движений, нарушения походки, паросмия
Зрение	—	Нечеткость зрения, зрительные расстройства, диплопия	—
Орган слуха	—	Вертиго, шум в ушах	Снижение слуха
Сердечно-сосудистая система	—	«Приливы» крови к лицу, выраженное снижение АД, удлинение скорректированного интервала QTc	Похолодание конечностей, ортостатическая гипотензия

Орган или система	Частота возникновения		
	часто	нечасто	редко
Органы дыхания	—	Одышка, кашель, носовые кровотечения	Ощущение сдавления в горле
Органы ЖКТ	Запор, тошнота, рвота	Боль в животе, сухость слизистой оболочки полости рта, диспепсия, метеоризм, дискомфорт в области желудка	Панкреатит, эрозивный дуоденит, гипестезия полости рта
Почки и мочевыводящие пути	—	Дизурия, гематурия, хроматурия	Острая почечная недостаточность, задержка мочи
Кожные покровы	—	Кожный зуд, гипергидроз	—
Опорно-двигательный аппарат	—	Боль в конечностях, мышечные спазмы, припухлость суставов	Мышечная слабость
Отклонения лабораторных показателей	—	Повышение концентрации креатинина в плазме крови, повышение концентрации мочевины в плазме крови, тромбоцитоз и лейкоцитоз, снижение массы тела	Повышение активности печеночных трансаминаз

Применение ранолазина в группах риска представлено в табл. 1.22.

Таблица 1.22

Применение ранолазина в группах риска

Группа риска	Рекомендации
Беременность	Противопоказан
Лактация	Противопоказан
Дети	Противопоказан до 18 лет
Пожилые люди	Лицам старше 65 лет — с осторожностью
Нарушение функции почек	При клиренсе креатинина < 30 мл/мин противопоказан
Нарушение функции печени	Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести (7–9 баллов по шкале Чайлда–Пью и более) — противопоказан

Лекарственные взаимодействия

Фармакодинамическое взаимодействие

- Ранолазин занимает уникальное положение среди препаратов для лечения стабильной ИБС, поскольку его применение не приводит к клинически значимым изменениям ЧСС или артериального давления. Он может использоваться совместно с другими часто назначаемыми кардиологическими препаратами (β -адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов, нитратами, гиполипидемическими препаратами, антитромбоцитарными средствами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и блокаторами рецепторов ангиотензина).
- Существует теоретическая вероятность того, что при одновременном применении ранолазина и лекарственных средств, удлиняющих интервал QT_c , может повыситься риск развития желудочковых аритмий (антигистаминные препараты — терфенадин, астемизол, мизоластин; антиаритмические средства — хинидин, дизопирамид, прокаинамид, а также эритромицин и трициклические антидепрессанты — имипрамин, доксепин, amitриптилин).

Фармакокинетическое взаимодействие

- Не рекомендуется применение ранолазина с *сильными ингибиторами CYP3A* (кетоназол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, кларитромицин, телитромицин, ингибиторы ВИЧ-протеазы, нефазодон, грейпфрутовый сок).
- С осторожностью нужно применять ранолазин с *умеренными ингибиторами CYP3A* (дилтиазем в дозах 180–360 мг/сут, эритромицин, флуконазол). В этих случаях доза ранолазина снижается.
- Не рекомендуется применение ранолазина с *мощными индукторами CYP3A* (фенитоин, зверобой продырявленный, рифампин и фенобарбитал).
- Ранолазин — слабый ингибитор изофермента CYP3A4, что может привести к повышению концентрации *субстратов* изофермента CYP3A4 в плазме крови и потребовать коррекции дозы чувствительных субстратов изофермента CYP3A4 (например, симвастатин, ловастатин) и субстратов изофермента CYP3A4 с узким терапевтическим диапа-

зоном (например, циклоспорин, такролимус, сиролимус, эверолимус).

- С осторожностью нужно применять ранолазин с *умеренными ингибиторами CYP2D6* (пароксетин).
- Ранолазин — слабый ингибитор изофермента *CYP2D6*. При одновременном применении с ранолазином может усиливаться действие других *субстратов изофермента CYP2D6* (например, метопролол, пропафенон, флекаинид и в меньшей степени трициклические антидепрессанты и нейролептики), вследствие чего может потребоваться снижение дозы этих лекарственных средств.
- Во время назначения совместно с субстратами изофермента *CYP2B6* (например, бупропион, эфавиренц, циклофосфамид) рекомендуется соблюдать осторожность.
- Титрация дозы ранолазина требуется при приеме с *ингибиторами P-гликопротеина* (верапамил, циклоспорин).
- Поскольку дигоксин также транспортируется *P-гликопротеином*, при одновременном назначении ранолазина может увеличиваться концентрация дигоксина.
- *Субстраты транспортера органических катионов 2 (ОСТ2)* — при одновременном применении ранолазина возможно повышение концентрации в плазме крови других субстратов ОСТ2 (метформин, пиндолол и варениклин).

1.4. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ СТРАТЕГИЯ В ОТНОШЕНИИ ПРОФИЛАКТИКИ ПРИСТУПОВ СТЕНОКАРДИИ И УЛУЧШЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

1. Пациентам со стабильной ИБС рекомендуется назначить как минимум один препарат для устранения стенокардии/ишемии миокарда и улучшения качества жизни (табл. 1.23).
2. При стабильной стенокардии I–II ФК и ЧСС > 60 уд./мин рекомендуется назначить в качестве препарата 1-й ли-

нии β -адреноблокатор, а при наличии противопоказаний к β -адреноблокаторам назначаются недигидропиридиновые АК (верапамил или дилтиазем) для снижения ЧСС до значений 55–60 уд./мин.

3. При стабильной стенокардии I–II ФК и ЧСС < 60 уд./мин рекомендуется назначить в качестве препарата I линии АК дигидропиридинового ряда.

Таблица 1.23

Фармакотерапевтическая стратегия в отношении профилактики приступов стенокардии

Линия терапии	Наличие брадикардии	Препараты основные	Препараты альтернативные
I линия	Нет	β -адреноблокаторы, после оптимизации дозы в случае неэффективности β -адреноблокаторы + АК-ДП, после оптимизации доз в случае неэффективности β -адреноблокаторы + АК-ДП + препарат II линии	АК-НДП (брадикардитические), после оптимизации дозы в случае неэффективности АК-НДП + препарат II линии
	Есть	АК-ДП, после оптимизации доз в случае неэффективности АК-ДП + препарат II линии	Рассмотреть КАГ (ЧКВ)
II линия (назначаются в случае невозможности использования препаратов первой линии)	Нет	Ивабрадин Пролонгированные нитраты Триметазидин Ранолазин	
	Есть	Пролонгированные нитраты Триметазидин	

4. При стабильной стенокардии III–IV ФК рекомендуется сразу назначить комбинацию БАБ с дигидропиридиновым АК для достижения ФК I.
5. При наличии противопоказаний к назначению β -адреноблокаторов или недигидропиридиновых АК (верапамил, дилтиазем) пациентам со стабильной стенокардией рекомендуется назначить ивабрадин при ЧСС > 80 уд./мин и синусовом ритме.

6. При недостаточной эффективности препаратов I линии у пациентов со стабильной стенокардией рекомендуется добавить к лечению один из препаратов II линии (пролонгированные нитраты или ивабрадин, или триметазидин, ранолазин, или никорандил) в зависимости от АД, ЧСС и переносимости профилактики приступов стенокардии и достижения ФК I.

1.5. ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ. АНТИТРОМБОЦИТАРНЫЕ СРЕДСТВА В ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Антитромбоцитарные средства (антиагреганты) уменьшают агрегацию тромбоцитов и позволяют предотвратить образование тромбов в коронарных артериях.

Назначение этой группы препаратов предупреждает развитие сердечно-сосудистых событий, поскольку они предотвращают тромбоз при разрыве атеросклеротической бляшки или появлении эрозии на ее поверхности (атеротромбоз).

Атеротромбоз — прогрессирующее заболевание, в основе которого лежит атеросклероз.

Имеется достаточное количество доказательств тому, что атеросклероз и тромбообразование на поврежденной поверхности атеромы тесно связаны друг с другом. Морфологически атеротромбоз характеризуется наличием разрыва, трещины или эрозии на поверхности атеросклеротической бляшки, которые «прикрыты» тромбом различных размеров, от пристеночного до полностью окклюзирующего просвет артерии. Размеры тромба на поверхности атеромы могут изменяться (уменьшаться либо увеличиваться), что создает условия для нестабильности кровообращения органа. Окклюзия артерии может завершиться развитием инфаркта миокарда.

Тромбообразование на поверхности поврежденной атеромы происходит за счет активации тромбоцитов и каскада коагуляции. Оба процесса происходят одновременно, и мембрана тромбоцитов служит фосфолипидной поверхностью, на которой происходит активация каскада.

В формировании внутрисосудистого тромба можно выделить четыре основных этапа (табл. 1.24).

Таблица 1.24

Ключевые этапы формирования сосудистого тромба при атеротромбозе

Этап	Процесс
Разрыв (изъязвление) атеросклеротической бляшки	Повреждение эндотелия сосуда, выделение тканевого фактора — гликопротеида клеточной поверхности (GPIa/IIa), который оседает на атеросклеротических бляшках, эпителии сосудов и вступает во взаимодействие с клетками крови
Адгезия (приклеивание) тромбоцитов в месте повреждения	Ведущая роль принадлежит волокнам коллагена, к которым прилипают отрицательно заряженные тромбоциты (GPVI). При этом тромбоцит меняет свою форму и выбрасывает длинные нитечные отростки — псевдоподии. Важнейшим плазменным фактором адгезии тромбоцитов является гликопротеид, синтезируемый эндотелием сосудов, т.е. фактор Виллебранда (он накапливается также и в тромбоцитах) — GPIb-GPIX-GPV
Активация тромбоцитов, выделение биологически активных веществ	Секреция индукторов агрегации — аденозиндифосфата (ADP), серотонина (5-НТ), тромбоксана A ₂ (TxA ₂), фактора 4 тромбоцитов, тромбоцитарного фактора роста и т.д.
Агрегация тромбоцитов	Основной активатор — тромбин, который образовался во время реакций коагуляционного гемостаза, происходящих параллельно. Тромбин стимулирует образование фибриногена, молекулы которого прикрепляются к активированным рецепторам на поверхности тромбоцитов (GPIIb/IIIa), формируя каркас. Необратимая агрегация тромба осуществляется с участием тромбоспондина (рис. 1.2).

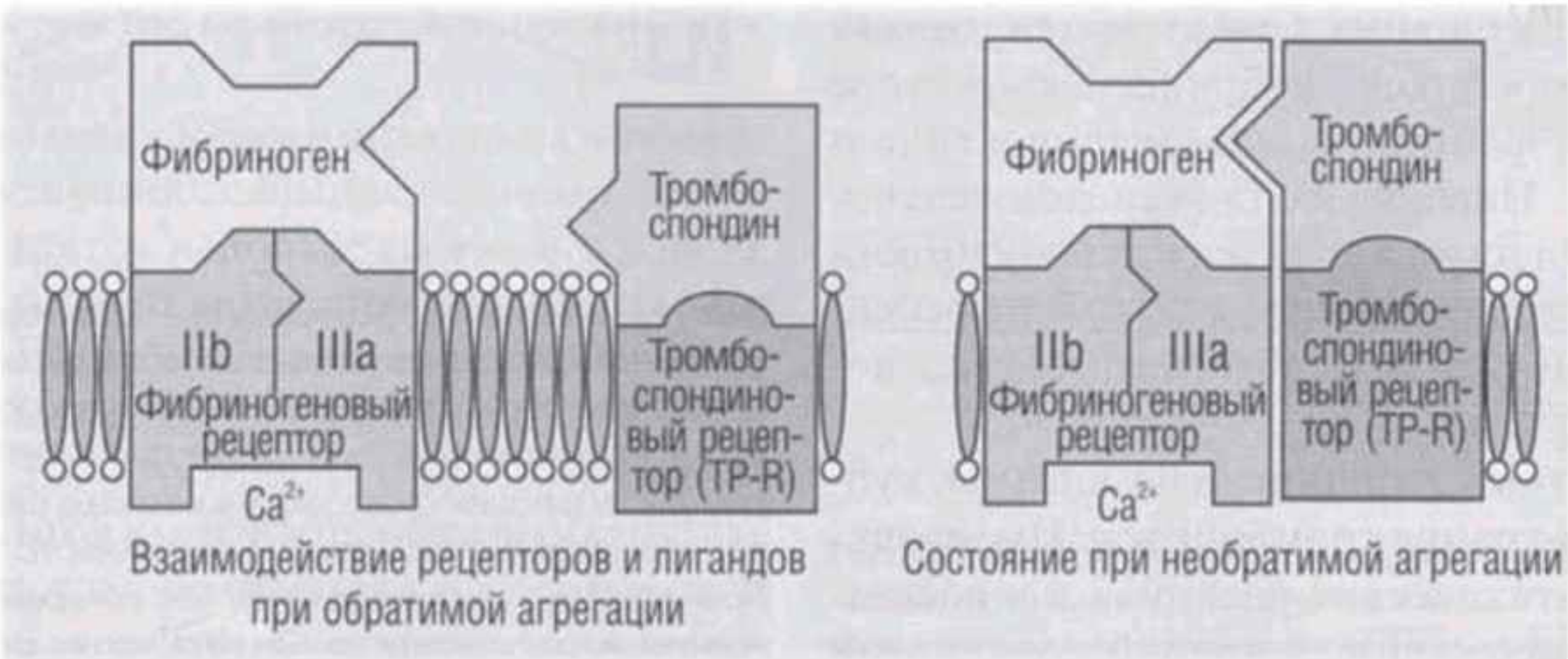


Рис. 1.2. Механизмы обратимой и необратимой активации тромбоцитов

Наиболее известные рецепторы на поверхности тромбоцитов и их агонисты приведены в табл. 1.25.

На рис. 1.3 (см. вклейку) приведены основные фармакологические мишени антитромбоцитарных средств.

Таблица 1.25

Рецепторы на поверхности тромбоцитов и их агонисты

Рецептор	Агонист
GPIa/IIa GPVI	Коллаген
GPIIb-GPIX-GPV	Фактор Виллебранда, тромбин
GPIIb/IIIa	Фибриноген, фактор Виллебранда
GPIc/IIa	Фибронектин, ламинин
VN/R	Тромбоспондин
P2Y ₁₂	АДФ
A2/adr/R	Адреналин
5HT ₂ /R	Серотонин
H1R	Гистамин

В табл. 1.26 приведены основные фармакологические группы антитромбоцитарных средств.

К основным антиагрегантным средствам, доказавшим свою клиническую эффективность в лечении ИБС, относятся ацетилсалициловая кислота, блокаторы P2Y₁₂-рецепторов, антагонисты GPIIb/IIIa-рецепторов, дипиридамо́л (лекарственная форма с улучшенной биодоступностью и замедленным высвобождением действующего вещества) в сочетании с ацетилсалициловой кислотой.

Основная цель антитромботической терапии — добиться максимального эффекта в предотвращении атеротромбоза при минимальном риске развития кровотечений.

Состояния при ИБС, когда используются антитромбоцитарные препараты:

- стабильное течение ИБС:
 - вторичная профилактика;
 - сопровождение ЧКВ;

- острые коронарные синдромы:
 - с подъемом *ST*;
 - без подъема *ST*:
 - без связи с ЧКВ;
 - в связи с ЧКВ.

Таблица 1.26

Классификация антитромбоцитарных средств

Группа антитромбоцитарных средств	Препараты
Ингибиторы метаболизма арахидоновой кислоты	Неселективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) — ацетилсалициловая кислота (АСК), трифлузал
Препараты, увеличивающие уровень циклической аденилатциклазы (цАМФ)	Ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) тромбоцитов — дипиридамол, трифлузал
	Стимуляторы аденилатциклазы — илопрост (аналог простациклина)
Блокаторы P2Y ₁₂ -рецепторов	Производные тиенопиридина — тиклопидин, клопидогрел, прасугрел
	Производные циклопентилтриазолопиримидинов — тикагрелор, кангрелор
Антагонисты GPIIb/IIIa	Моноклональные антитела — абциксимаб
	Пептидные антагонисты природного или синтетического происхождения — эптифибатид
	Короткоцепочечные синтетические молекулы — тирофибан

1.5.1. Ацетилсалициловая кислота (АСК)

Ацетилсалициловая кислота впервые была синтезирована Шарлем Фредериком Жераром в 1853 г. из коры ивового дерева. В 1897 г. Феликс Хоффман получил первые образцы АСК в форме, пригодной для медицинского применения. В 1899 г. первая партия АСК появилась в продаже в качестве противовоспалительного средства.

Антитромбоцитарный эффект АСК стал известен только с 1950 г., а в 1953 г. Калган опубликовал первое сообщение о применении АСК для профилактики и лечения ИБС. В 1971 г. Vane, Smith и Willis описали механизм антитромбоцитарного действия аспирина, в основе которого лежит необратимое ингибирование

циклооксигеназы тромбоцитов (ЦОГ-1) с последующим блокированием синтеза TxA_2 — наиболее мощного вазоконстриктора и проагреганта. Это раздвинуло рамки понимания патогенетических механизмов атеротромбоза и обосновало применение аспирина при сердечно-сосудистых заболеваниях. Таким образом, АСК стала родоначальником нового класса лекарственных препаратов.

Фармакодинамика. Необратимо блокирует фермент ЦОГ, катализирующий первый этап биосинтеза простаноидов из арахидоновой кислоты, в результате чего в циркулирующих в крови тромбоцитах прекращается образование тромбоксана A_2 , оказывающего проагрегантное и сосудосуживающее действие.

Циклооксигеназа имеет две изоформы: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. АСК блокирует оба изофермента, однако ее активность в отношении ЦОГ-1 в тромбоцитах в 50–100 раз выше, чем влияние на ЦОГ-2 в моноцитах и других клетках воспаления. Тромбоциты не имеют ядра и поэтому не способны синтезировать белки. В этой связи необратимое ингибирование ЦОГ-1 сохраняется на протяжении всего периода жизни тромбоцитов (в течение 7–10 дней). Именно способность необратимо блокировать ЦОГ-1 обеспечивает стабильный и длительный антитромбоцитарный эффект АСК. В больших дозах ацетилсалициловая кислота начинает тормозить также биосинтез простагландина и других антитромботических простагландинов (D_2 , E_1 и др.). В связи с этим в качестве антиагреганта ацетилсалициловую кислоту назначают в относительно небольших дозах (75–325 мг/сут).

Следует отметить, что под влиянием АСК механизмы активации тромбоцитов подавляются лишь частично и антитромбоцитарный эффект препарата может быть нивелирован другими проагрегационными стимулами, например АДФ или тромбином (рис. 1.4).

Ацетилсалициловая кислота, наряду с профилактикой образования тромбов, повышает риск кровотечений. Это действие носит системный характер (не зависит от пути введения препарата). Можно выделить, по крайней мере, два механизма, связанных с действием препарата на ЦОГ-1:

- 1) подавление функции тромбоцитов (ингибирование синтеза тромбоксана A_2);

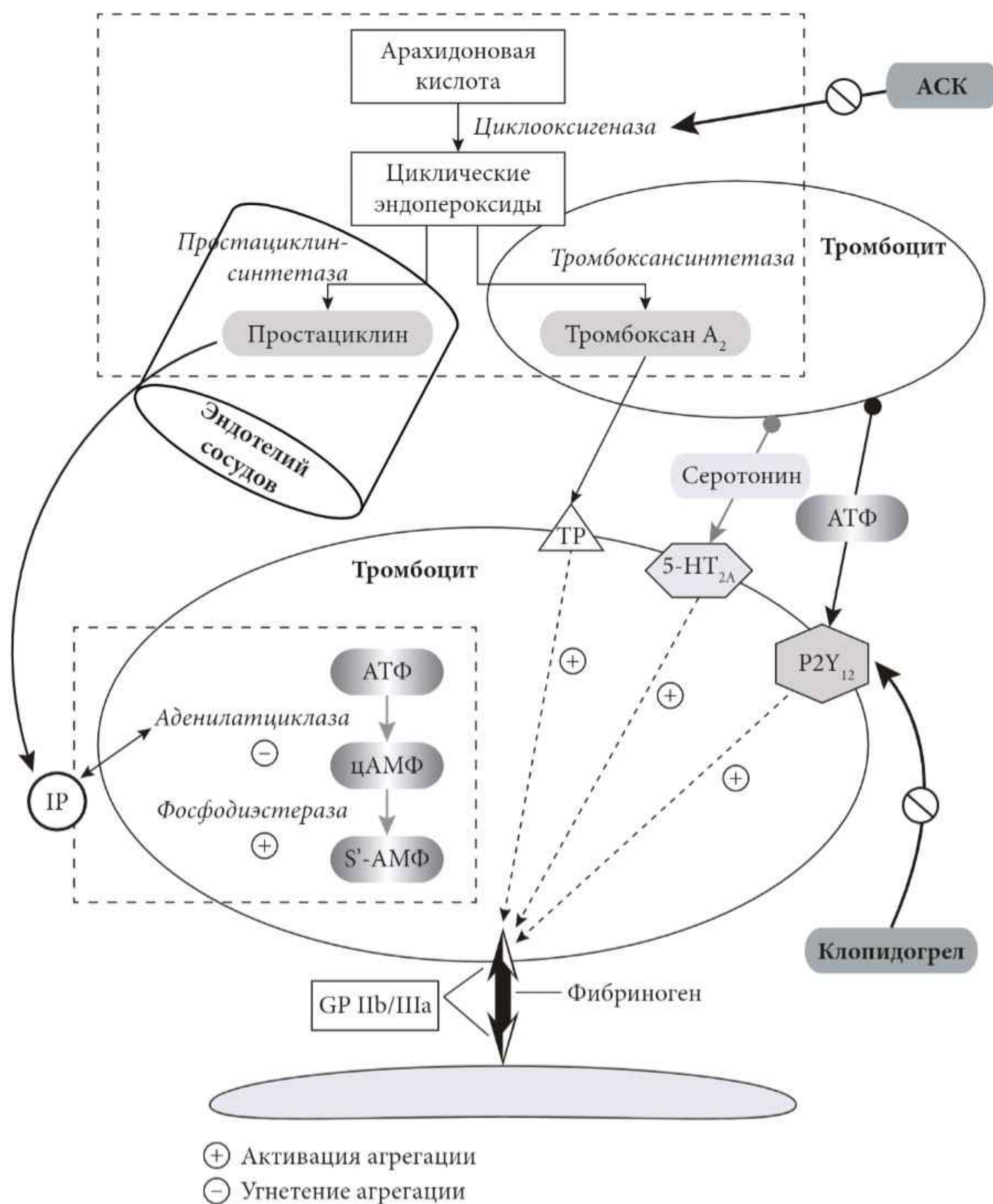


Рис. 1.4. Механизм действия ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела

2) нарушение цитопротективных механизмов в слизистой оболочке пищеварительного тракта за счет ингибирования синтеза простагландина E_2 .

Оптимальное соотношение пользы и риска достигается при приеме доз АСК в дозах 75–100 мг.

Фармакокинетика. *Всасывание.* При приеме внутрь быстро всасывается (в течение 30–60 мин), преимущественно в проксимальном отделе тонкой кишки и в меньшей степени — в желудке. Биодоступность 70%. Пища замедляет всасывание АСК.

Распределение. Ацетилсалициловая кислота распределяется в большинство тканей и жидких сред организма. Объем распределения в обычных дозах составляет около 0,17 л/кг, в больших дозах возрастает до 0,5 л/кг. Проникает через гематоэнцефалический барьер и плаценту.

Метаболизм. Метаболизируется в печени путем гидролиза с образованием салициловой кислоты с последующей конъюгацией с глицином или глюкуронидом. За счет гидролиза в плазме, печени и эритроцитах имеет короткий $T_{1/2}$. Сывороточная концентрация АСК на фоне стандартных доз всегда невелика и составляет около 20 мкг/мл.

Связь с белками крови — около 80–90% (для салициловой кислоты), в основном с альбуминами. По мере роста концентрации АСК и при гипоальбуминемии доля свободной фракции возрастает.

Выведение. Выводится почками, в основном в виде производных салициловой кислоты. Основные механизмы — гломерулярная фильтрация и канальцевая секреция.

$T_{1/2}$ ацетилсалициловой кислоты составляет приблизительно 15 минут, салициловой кислоты — около 3 ч в низких дозах и до 12 ч — в обычных дозах. На фоне высоких доз и при отравлениях $T_{1/2}$ достигает 15–30 ч.

Сывороточная концентрация салициловой кислоты растет при снижении СКФ и нарушении секреции салициловой кислоты в проксимальных канальцах (при поражении почек или при приеме конкурентов за транспортные системы, например пробенецида). Выведение салициловой кислоты зависит от рН мочи: при рН = 8 ее клиренс примерно в 4 раза больше, чем при рН = 6, и намного превышает СКФ.

При приеме лекарственных форм, *не покрытых кишечнорастворимой оболочкой*, максимальная концентрация в плазме крови достигается через 30–40 мин, пик антитромбоцитарного эффекта — через 1–2 ч. При использовании низких начальных

Таблица 1.27

Результаты рандомизированных исследований по изучению роли АСК в профилактике сердечно-сосудистых событий

Клиническое исследование	Результаты			
	снижение смертности, %	снижение частоты ИМ, %	снижение частоты инсультов, %	снижение частоты сосудистых событий в целом, %
Weisman и соавт. (2002)	18	30	20	—
R. Harrington и соавт., 100 тыс. больных (2004)	15	—	—	30
Physicians Health Study, British Doctors Study, Thrombosis Prevention Trial, Hypertension Optimal Treatment Study (HOT); Primary Prevention Project (PPP) (2002), 60 тыс. больных	—	Риск первого ИМ — на 15%. Применение АСК позволило предупредить от 6 до 20 ИМ у 1 тыс. пациентов с 5% риском сердечно-сосудистых событий на протяжении 5 лет	—	15
Women’s Health Study, 40 тыс. здоровых женщин в возрасте от 45 лет (2005)	—	У женщин старше 65 лет — на 34%	Риск первого инсульта — на 17%, риск ишемического инсульта — на 24%, транзиторных ишемических атак — на 22%, у женщин старше 65 лет — на 30%	У женщин старше 65 лет — на 26%

доз АСК при постоянном приеме стойкий антитромбоцитарный эффект достигается через 5–7 сут.

Кишечнорастворимая оболочка задерживает высвобождение действующего вещества до поступления таблетки в тонкую кишку. В результате скорость абсорбции замедляется, максимум действия развивается через 6–8 ч.

Клиническая эффективность АСК. Доказательная база пользы АСК во вторичной профилактике заболеваний сердца и сосудов достаточно обширна. В табл. 1.27 приведены результаты некоторых клинических исследований.

Лечение ОКС. Начиная с 1980-х годов АСК активно вошла в клиническую практику при лечении острого коронарного синдрома (ОКС). Некоторые исследования приведены в табл. 1.28.

Таблица 1.28

Результаты клинических исследований по изучению роли АСК в терапии ОКС

Клиническое исследование	Результаты
VA, RISC, ISIS-2 (1988)	Снизился риск развития ИМ и внезапной коронарной смерти на 41–70%
ISIS-2 (1988)	При ИМ с подъемом сегмента <i>ST</i> , терапия АСК, которую начали в 1-е сутки заболевания и продолжали в течение 5 недель, снижала сердечно-сосудистую смертность на 23%, частоту рецидивов ИМ — на 49%, ишемического инсульта — на 46%. Оптимальной стала комбинация антиагреганта с тромболитиком — снижение смертности на 42%
RISC (1990), <i>P. Theroux</i> и соавт. (1988), <i>J. Cairns</i> и соавт. (1985)	При нестабильной стенокардии и ИМ без подъема сегмента <i>ST</i> риск смерти и развития ИМ снижался более чем на 50%

В целом наибольший эффект АСК наблюдался в группе пациентов, уже перенесших острые сосудистые события в течение последних 2 лет, — предотвращение сосудистых событий составило 36 случаев на 1000 пациентов, а среди пациентов высокого риска (стабильная стенокардия, мерцательная аритмия, заболевания периферических артерий) количество предотвращенных сосудистых катастроф составило 22 на 1000 пациентов.

Многokратно доказанная эффективность АСК за последние 35 лет привела к тому, что лечение АСК признано бесспорным эталоном в предотвращении осложнений атеросклероза с помощью средств, влияющих на тромбоцитарное звено гемостаза.

Однако длительная терапия низкими дозами АСК связана с двукратным увеличением риска возникновения обширных, прежде всего желудочно-кишечных, кровотечений, и этот риск не зависит от сердечно-сосудистых рисков самого пациента (1–2 крупных кровотечения на 1 тыс. пациентов). Следовательно, число больных с высоким риском, принимающих низкие дозы АСК в целях профилактики серьезных сосудистых осложнений (22 на 1000 пациентов), явно превышает число лиц с большими кровотечениями (1–2 на 1000 пациентов). Именно абсолютный риск сосудистых осложнений определяет пользу от применения АСК: чем выше риск сосудистых событий, тем целесообразнее применение АСК.

У лиц с невысоким риском сосудистых событий соотношение «польза/риск» менее изучено.

Разработаны основные принципы назначения АСК.

1. Прием АСК 1 р./сут в клинических ситуациях, при которых профилактика антитромбоцитарными средствами имеет благоприятное соотношение «польза/риск».
2. Использование наименьшей из доз АСК, эффективность которых была продемонстрирована при конкретном клиническом состоянии с учетом токсичности для ЖКТ и приверженности больных к лечению.
3. Применение суточных доз АСК в диапазоне 75–100 мг для длительной профилактики серьезных сосудистых событий у больных с высоким риском ($\geq 3\%$ в год).

Показания к применению АСК у пациентов с ИБС:

- первичная профилактика инфаркта миокарда у больных, относимых к группе высокого риска сердечно-сосудистых осложнений;
- вторичная профилактика и лечение тромботических осложнений у больных с клиническими проявлениями атеросклероза (ИМ, нестабильная и стабильная стенокардия; послеоперационный период после коронарного шунтирования, чрескожной коронарной ангиопластики

или пластики периферических артерий, в том числе со стентированием; ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака; периферический атеросклероз);

- фибрилляция предсердий у больных при отсутствии факторов риска или наличии одного фактора среднего риска тромбоэмболических осложнений или у пациентов высокого риска при наличии противопоказаний для назначения варфарина.

Основные побочные эффекты АСК:

- желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, диспепсия);
- кровотечения;
- реже — аллергические реакции, бронхоспазм, метаболический алкалоз, нарушение функции печени и почек, синдром Рея у детей, обострение подагры, учащение приступов вазоспастической стенокардии, головокружение, головная боль, сыпь, отеки и повышение АД.

Противопоказания к применению АСК:

- непереносимость ацетилсалициловой кислоты;
- эрозивно-язвенное поражение пищеварительного тракта в фазе обострения;
- продолжающееся кровотечение;
- геморрагический диатез;
- бронхиальная астма;
- тяжелые аллергические реакции на другие НПВС.

Особенности применения АСК в группах риска приведены в табл. 1.29.

Особенности дозирования. Для быстрого начала действия у больных, ранее не принимавших АСК, необходимо разжевать и проглотить таблетку, содержащую 150–325 мг лекарственного вещества, не покрытую кишечнорастворимой оболочкой.

Если доступны только лекарственные формы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, первую таблетку надо жевать обязательно.

Для длительного приема внутрь могут использоваться лекарственные формы, как покрытые, так и не покрытые кишечнорастворимой оболочкой. Рекомендуемая доза составляет 75–100 мг 1 р./сут после еды.

Таблица 1.29

Применение АСК в группах риска

Группа риска	Особенности применения
Беременность	Противопоказано
Лактация	Малые однократные дозы практически не поступают в молоко. Длительный прием противопоказан
Дети	До 16 лет противопоказан (риск синдрома Рея)
Пожилые люди	С осторожностью у пожилых с гипоальбуминемией, при ХПН, гломерулонефрите, гломерулосклерозе
Нарушения функции печени	С осторожностью
Нарушения функции почек	С осторожностью

Результаты лекарственного взаимодействия ацетилсалициловой кислоты представлены в табл. 1.30.

Таблица 1.30

Лекарственные взаимодействия

Группа	Результат взаимодействия
ГКС	Усиливается риск кровотечений и ulcerогенного действия
НПВС	Усиливается риск кровотечений и ulcerогенного действия. Антитромбоцитарное действие АСК ослабляется (конкуренция за ЦОГ-1)
иАПФ	Снижение гипотензивного эффекта иАПФ
Ингибиторы протонной помпы (ИПП)	Снижается риск ulcerогенного действия и кровотечений из ЖКТ

1.5.2. Блокаторы P2Y₁₂-рецепторов

Различают две группы блокаторов P2Y₁₂-рецепторов:

- 1) *необратимого действия*: производные тиенопиридинов — тиклопидин, клопидогрел, прасугрел;
- 2) *прямого обратимого действия*: производное триазолопиримидина — тикагрелор, кангрелор.

Фармакодинамика. Представители данной группы проявляют свои антитромбоцитарные свойства путем подавления агрегации тромбоцитов, индуцируемой аденозиндифосфатом (АДФ).

Аденозиндифосфат высвобождается из тромбоцитов в процессе их активации и взаимодействует с двумя типами рецепторов на поверхности самих же тромбоцитов: $P2Y_1$ и $P2Y_{12}$. Активация данных рецепторов способствует изменениям формы тромбоцитов и активации гликопротеида IIb/IIIa, что стимулирует агрегацию тромбоцитов. Препараты способны также подавлять агрегацию тромбоцитов, запускаемую коллагеном и тромбином, снижают активность внутрисосудистого тканевого фактора. На метаболизм арахидоновой кислоты блокаторы $P2Y_{12}$ -рецепторов не действуют.

Различают обратимые и необратимые блокаторы тромбоцитарных $P2Y_{12}$ -рецепторов. Присоединение к цистеиновым сульфгидрильным аминокислотным остаткам рецептора $P2Y_{12}$ дисульфидного мостика изменяет его конформационную структуру необратимо, при этом уменьшается количество мест связывания АДФ. Такие изменения характерны для тиклопидина, клопидогрела, прасугрела. Тикагрелор, кангрелор характеризуются обратимостью связи с рецептором $P2Y_{12}$ за счет образования гидроксильной связи.

Тикагрелор функционирует как структурный аналог аденозинтрифосфата — АТФ — молекулы, блокирующей АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов.

Тикагрелор обладает дополнительными свойствами:

- блокирует захват аденозина клетками (что приводит к увеличению концентрации эндогенного аденозина);
- блокирует $P2Y_{12}$ -рецепторы вне тромбоцитов за счет постоянно повышенной концентрации препарата в крови.

Фармакокинетика ингибиторов $P2Y_{12}$ -рецепторов представлена в табл. 1.31.

Клопидогрел является пролекарством и метаболизируется в печени в активный метаболит с помощью нескольких изоферментов цитохрома P450 (рис. 1.5). Известно, что встречаются полиморфизмы генов, при наличии которых активность этих изоферментов снижена (CYP2C19*2, CYP2C19*3 отмечаются приблизительно у 11,4% европейцев и россиян). Носительство

этих аллелей сопровождается снижением содержания активного метаболита и утратой клинической эффективности.

Таблица 1.31
Сравнительная характеристика ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов

Препарат	Клопидогрел (Плавикс®)	Прасугрел (Эффиент®)	Тикагрелор (Брилинта®)	Кангрелор (Кенгреал®)
Класс	Тиенопири- динов	Тиенопири- динов	Триазолопи- римидина	Триазолопи- римидина
Период полувыве- дения	7–8 ч	7 ч	7–9 ч	3–6 мин
Активация	Пролекарство	Пролекарство	Активное вещество	Активное вещество
Начало эффекта	2–4 ч	30 мин	30 мин	Немедленно
Продолжитель- ность действия	3–10 дней	5–10 дней	3–4 дня	до 30 мин
Способ приме- нения	Оральный	Оральный	Оральный	Внутривен- ный
Частота приме- нения	1 раз в день	1 раз в день	2 раза в день	—
Восстановление функции тром- боцитов после отмены	5 дней	7 дней	3–4 дня	60 мин
Отмена до боль- шого хирурги- ческого вмеша- тельства	5 дней	7 дней	5 дней	Применяется во время опе- рации
Метаболизм	В печени	В печени	В печени	В кровотоке
Зависимость активности от генетических особенностей CYP	Зависит	Слабо зависит	Не зависит	Не зависит
Экскреция	Почки/желчь	Почки/желчь	Желчь	Почки

Также встречается полиморфизм гена Р-гликопротеина (*ABCB1*), носительство которого ассоциируется с ограничением всасывания клопидогрела в кишечнике. Совокупностью фарма-

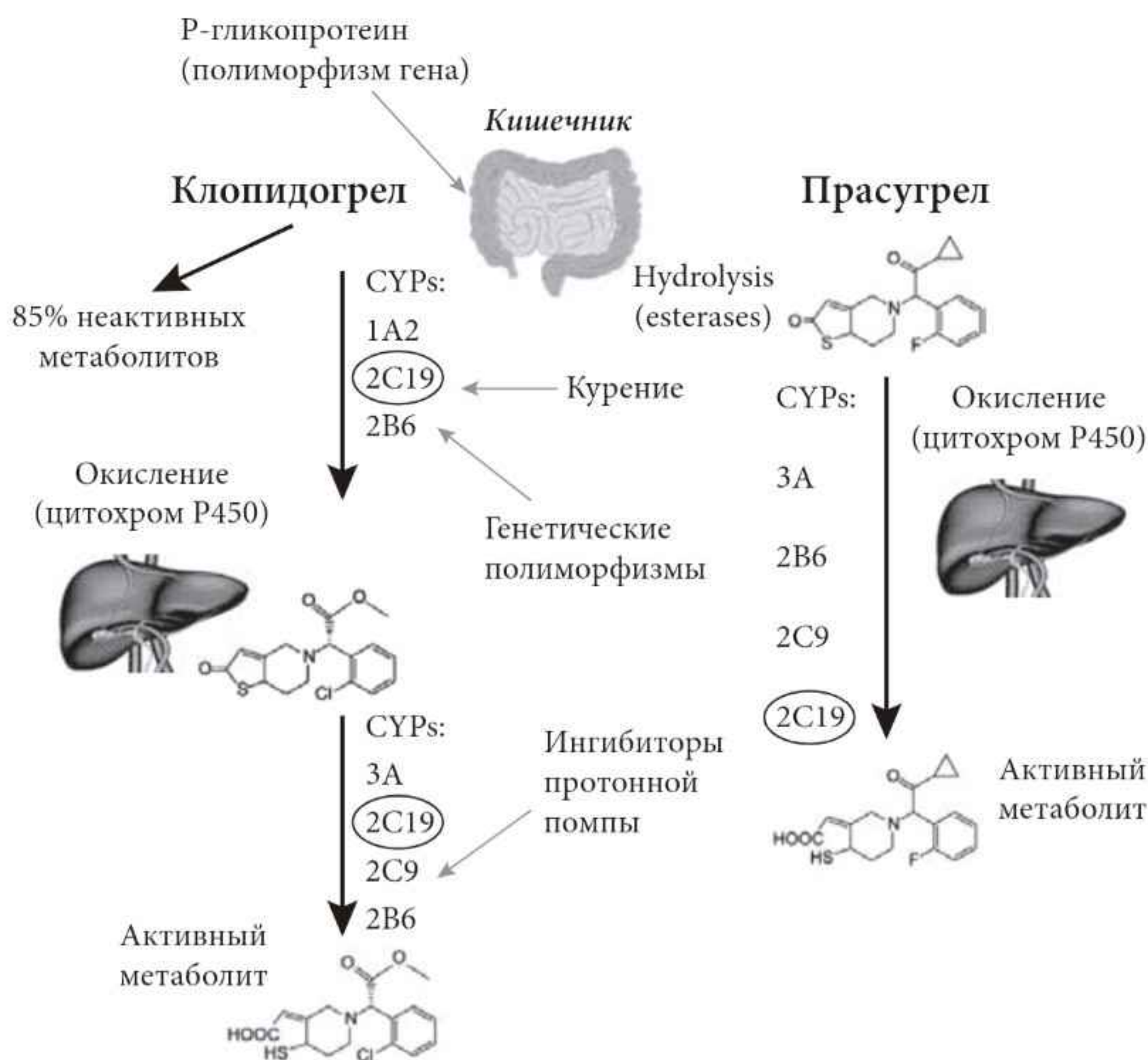


Рис. 1.5. Метаболизм производных тиенопиридинов

когенетических данных и применением ингибиторов ключевых изоферментов метаболизма клопидогрела объясняется широкая и непредсказуемая фармакодинамическая реакция на данный препарат.

Прасугрел не определяется в плазме после приема внутрь, так как быстро гидролизуется в кишечнике до тиолактона, который затем превращается в активный метаболит при участии преимущественно CYP3A4 и CYP2B6 и в меньшей степени CYP2C9 и CYP2C19 (см. рис. 1.5). Активный метаболит подвергается дальнейшей биотрансформации путем S-метилирования или конъюгации с цистеином с образованием двух неактивных соединений.

Из-за более простого одноступенчатого метаболизма в печени активный метаболит прасугрела образуется быстрее и в большем количестве, чем клопидогрела. Выводится в виде неактивных

метаболитов приблизительно 68% дозы с мочой и 27% — с калом. $T_{1/2}$ активного метаболита составляет около 7,4 ч (2–15 ч).

Тикагрелор быстро абсорбируется со средним T_{max} примерно 1,5 ч. Формирование основного циркулирующего в крови метаболита AR-C124910XX (также активного) из тикагрелора происходит быстро со средним T_{max} примерно 2,5 ч. CYP3A4 является основным изоферментом, отвечающим за метаболизм тикагрелора и формирование активного метаболита, и их взаимодействия с другими субстратами CYP3A варьируют от активации до ингибирования. Тикагрелор и его активный метаболит — слабые ингибиторы Р-гликопротеина.

V_d тикагрелора составляет 87,5 л. Тикагрелор и активный метаболит активно связываются с белками плазмы крови (> 99%).

Основной путь выведения тикагрелора — печень. Выведение тикагрелора и активного метаболита с мочой составляет менее 1% дозы. В основном активный метаболит выводится с желчью. $T_{1/2}$ тикагрелора и активного метаболита составлял 7 и 8,5 ч соответственно.

Особые популяции больных. У пожилых пациентов (в возрасте от 75 лет и старше) отмечена более высокая экспозиция тикагрелора (C_{max} и AUC примерно на 25% выше) и активного метаболита по сравнению с молодыми пациентами. Эти различия не считаются клинически значимыми.

Дети. Нет данных по применению тикагрелора у детей.

Пол. У женщин отмечена более высокая экспозиция тикагрелора и активного метаболита по сравнению с мужчинами. Эти различия не считаются клинически значимыми.

Этнические группы. Средняя биодоступность препарата у пациентов-азиатов на 39% выше, чем у европеоидов. Биодоступность препарата на 18% ниже у пациентов негроидной расы по сравнению с больными европеоидной расы.

Клиническая эффективность. *Тиклопидин* относится к I поколению тиенопиридинов. В клинической практике используется более 20 лет. Антиагрегантный эффект тиклопидина сопоставим с таковым ацетилсалициловой кислоты, данный препарат редко применяется для длительного лечения больных ИБС. Ограничения в его применении связаны с неблагоприятным профилем безопасности: желудочно-кишечные расстрой-

ства (диарея в 5–20% случаев), кожные высыпания (в 2–10% случаев), нейтропения, лейкопения в 2% случаев.

Клопидогрел — представитель II поколения тиенопиридинов, имеет лучший профиль безопасности в сравнении с тиклопидином, а также обеспечивает более выраженные преимущества в отношении снижения сердечно-сосудистого риска (метаанализ Bhatt D.L., 2002; Opie L.H., Gersh B.J., 2013).

Плейотропные эффекты: увеличение образования оксида азота, уменьшение уровня С-реактивного белка, снижение экспрессии тканевого фактора, подавление образования тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов и др. (Iyengar S., Rabbany L.E., 2009).

Добавление 75 мг клопидогрела к АСК при остром инфаркте миокарда предотвращает около 10 крупных сосудистых событий на 1000 леченых больных без увеличения риска кровотечений.

Прасугрел, тикагрелор, кангрелор. Опубликованы результаты метаанализа (Bellemain-Appaix A. et al., 2010) восьми рандомизированных исследований, посвященных оценке эффективности различных ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов (три исследования по прасугрелу, два — по тикагрелору, два — по кангрелору, одно — по элиногрелу; два последних препарата не зарегистрированы в России). Суммарный объем выборки составил 48 599 пациентов, из них 94% с острым коронарным синдромом, 84% была проведена коронарная ангиопластика. Во всех исследованиях новые антиагрегантные препараты сравнивались с клопидогрелом (табл. 1.32).

Таблица 1.32

Эффективность новых антитромбоцитарных препаратов при коронарной ангиопластике (в сравнении с клопидогрелом)
(Bellemain-Appaix A. et al., 2010)

Исход	Отношение рисков	95% ДИ
Смерть	0,85	0,75–0,96
Сердечно-сосудистые осложнения	0,87	0,79–0,95
Тромбоз стента	0,60	0,44–0,81
«Большие» кровотечения	1,23	1,04–1,46

При оценке исходов пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST* (ОИМпST), которым была проведена коронарная ангиопластика, тенденция к снижению смертности и сердечно-сосудистых осложнений усиливалась, при этом риск кровотечений не возрастал (табл. 1.33).

Таблица 1.33

Эффективность новых антиагрегантных препаратов при коронарной ангиопластике у пациентов с ОИМпST (в сравнении с клопидогрелом) (Bellemain-Appaix A. et al., 2010)

Исход	Отношение рисков	95% ДИ
Смерть	0,78	0,66–0,92
Сердечно-сосудистые осложнения	0,82	0,73–0,92
Тромбоз стента	0,66	0,53–0,83
«Большие» кровотечения	0,98	0,85–1,13

Результаты метаанализа показывают, что применение альтернативных режимов антиагрегантной терапии может улучшить клинические исходы после коронарной ангиопластики. Основные показания к применению блокаторов P2Y₁₂-рецепторов в качестве монотерапии приведены в табл. 1.34.

Таблица 1.34

Показания к применению блокаторов P2Y₁₂-рецепторов в качестве монотерапии

Препарат	Показания
Клопидогрел	Вторичная профилактика тромботических осложнений у лиц с ИБС, ишемическим инсультом и транзиторной ишемической атакой, облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей (в качестве альтернативы ацетилсалициловой кислоте)
Прасугрел	Показан только в составе двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ)
Тикагрелор	Показан только в составе двойной антитромбоцитарной терапии
Кангрелор	При проведении ангиопластики (стентирования)

Опыт применения ДАТ и результаты клинических исследований представлены в табл. 1.35.

Основные результаты рандомизированных клинических исследований, посвященных сравнению
 ДАТ (клопидогрел + АСК) (по S. Eshaghian et al., 2007)

Таблица 1.35

Исследование	Кол-во пациен-тов	Особенности выборки пациентов	Первичная конечная точка	Частота развития первичной конечной точки в группе, %		Отношение рисков (95% ДИ)
				ДАТ (АСК + клопидогрел)	контроль- ной АСК	
CURE	12 562	Нестабильная стено-кардия или ИМ без подъема сегмента <i>ST</i>	Кардиоваскулярная смерть, ИМ или ин-сульт (12 мес.)	9,3	11,4	0,80 (0,72–0,90)
CREDO	2116	Запланированное ЧКВ	Смерть, ИМ или ин-сульт (12 мес.)	8,4	11,5	0,77 (0,56–0,96)
CHARISMA	15 603	Наличие сердечно-сосудистой патоло-гии или факторов риска	Кардиоваскулярная смерть, ИМ или ин-сульт (28 мес.)	6,8	7,3	0,93 (0,83–1,05)
CLARITY-TIMI 28	3491	Тромболизис по по-воду ИМ с подъемом сегмента <i>ST</i>	Смерть, ИМ или ок-клюзия инфарктзави-симой артерии (8 сут)	14,9	21,7	0,64 (0,53–0,76)
COMMIT/CCS-2	45 852	Тромболизис по по-воду ИМ с подъемом сегмента <i>ST</i>	Смерть, ИМ или ин-сульт (28 сут)	9,2	10,1	0,91 (0,86–0,97)

Показания к использованию блокаторов P2Y₁₂-рецепторов в составе ДАТ представлены в табл. 1.36.

Таблица 1.36

Показания к применению блокаторов P2Y₁₂-рецепторов в качестве ДАТ

Препарат	Показания
АСК + клопидогрел АСК + прасугрел АСК + тикагрелор	Профилактика атеротромботических осложнений (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) у пациентов с острым коронарным синдромом (нестабильная стенокардия с риском от умеренного до высокого, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST)
АСК + прасугрел АСК + тикагрелор	Пациенты, которые подвергаются чрескожному коронарному вмешательству
АСК + тикагрелор	Пациенты, подвергшиеся аортокоронарному шунтированию

Комбинация АСК и блокаторов P2Y₁₂-рецепторов считается стандартом помощи при ОКС.

Побочные эффекты блокаторов P2Y₁₂-рецепторов

Со стороны свертывающей системы крови: кровотечения различной локализации и степени тяжести.

В табл. 1.37 приведены данные относительно частоты больших и фатальных кровотечений, вызванных приемом блокаторов P2Y₁₂-рецепторов.

Таблица 1.37

Количество случаев осложнений и кровотечений

Побочная реакция	Клопидогрел	Тикагрелор	Прасугрел
Не связанные с АКШ (% пациентов)			
Большие кровотечения по классификации TIMI	3,8	4,5	2,2
Угрожающие жизни кровотечения	5,8	5,8	1,3
Связанные с АКШ (% пациентов)			
Большие кровотечения по классификации TIMI	3,1	2,3	11,3
Фатальные кровотечения	12	12	0,9

Данные относительно побочных эффектов со стороны других органов и систем приведены в табл. 1.38.

Таблица 1.38

Побочное действие блокаторов P2Y₁₂-рецепторов

Побочные реакции	Клопидогрел	Тикагрелор	Прасугрел
Со стороны системы кроветворения	Тяжелая тромбоцитопения, анемия, лейкопения		
Со стороны пищеварительной системы	Гастрит, нарушения функции печени, тошнота, рвота, диарея		
Со стороны сердечно-сосудистой системы	Снижение АД	—	Артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, фибрилляция предсердий, брадикардия
Отклонения лабораторных показателей	Повышение активности трансаминаз и уровня креатинина	Повышение уровня креатинина	—
Со стороны обмена веществ	—	Гиперурикемия	Гиперхолестеринемия/гиперлипидемия
Со стороны нервной системы	Головная боль, головокружение, нарушение вкуса	Головная боль, головокружение	
Со стороны дыхательной системы	Одышка, кашель		
Аллергические реакции	Реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек		

Противопоказания к применению блокаторов P2Y₁₂-рецепторов:

- острое патологическое кровотечение;
- транзиторное нарушение мозгового кровообращения в анамнезе или инсульт;
- тяжелые нарушения функции печени (класс С по шкале Чайлда–Пью);
- нейтропения, тромбоцитопения;
- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;
- повышенная чувствительность к препаратам.

Применение блокаторов P2Y₁₂-рецепторов в группах риска описано в табл. 1.39.

Таблица 1.39

Применение блокаторов P2Y₁₂-рецепторов в группах риска

Группа риска	Клопидогрел	Тикагрелор	Прасугрел
Беременность	Данные о применении у беременных женщин отсутствуют или ограничены. Назначение не рекомендуется		Возможно только в случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода
Лактация	В период лактации грудное вскармливание следует прекратить		
Дети	До 18 лет противопоказан		Эффективность и безопасность применения у детей не установлена
Применение у пациентов в возрасте 75 лет и старше	Не использовать нагрузочную дозу	Тщательно производить оценку почечной функции	Обычно не рекомендуется. При необходимости проведения терапии следует применять в дозе 5 мг (риск кровотечений)
Нарушения функции печени	С печеночной недостаточностью средней степени тяжести — с осторожностью. С печеночной недостаточностью тяжелой степени — противопоказано	Не проводились исследования у пациентов с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью. Его использование у этих пациентов противопоказано	У пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени (классы А и В по шкале Чайлда–Пью) коррекция дозы не требуется. При тяжелых нарушениях функции печени (класс С по шкале Чайлда–Пью) — противопоказан
Нарушения функции почек	С осторожностью	У пациентов с нарушением функции почек (включая пациентов с конечной стадией заболевания почек) коррекция дозы не требуется	
Другое	Наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы/галактозы	—	

Блокаторы P2Y₁₂-рецепторов принимают участие в лекарственных взаимодействиях, результаты которых представлены в табл. 1.40.

Таблица 1.40

Лекарственное взаимодействие блокаторов P2Y₁₂-рецепторов

Группа	Препараты	Результат взаимодействия	Тактика лечения
Ингибиторы CYP2C19	Циметидин, флуконазол, кетоконазол, вориконазол, этравирин, фелбамат, флуоксетин, флувоксамин, тиклопидин, омепразол, эзомепразол	Снижают концентрацию активного метаболита клопидогрела. Снижается эффективность	Избегать комбинаций с клопидогрелом
Ингибиторы CYP3A4	Мощные: кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир	Увеличивает C _{max} и AUC тикагрелора в 2,4 и 7,3 раза соответственно. C _{max} и AUC активного метаболита понижаются на 89 и 56% соответственно	Совместный прием с тикагрелором противопоказан
	Умеренные: дилтиазем, ампренавир, апрепитант, эритромицин, флуконазол	Совместное применение дилтиазема с тикагрелором увеличивает C _{max} тикагрелора на 69%, а AUC в 2,7 раза и снижает C _{max} активного метаболита на 38%, а AUC не меняется	Совместный прием с тикагрелором разрешен
Индукторы CYP3A4	Рифампицин, дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал	Совместное применение рифампицина с тикагрелором снижает C _{max} и AUC последнего на 73 и 86% соответственно. C _{max} активного метаболита не меняется, а AUC понижается на 46%	Могут уменьшать экспозицию и эффективность тикагрелора

1.5.3. Ингибиторы фосфодиэстеразы

Фармакодинамика. Дипиридамол — производное пиримидопиримидина.

Ингибирует фосфодиэстеразу, блокирует обратный захват аденозина (который, стимулируя пуриновые A₂-рецепторы в тромбоцитах, активирует аденилатциклазу). Эти два эффекта приводят к повышению внутриклеточной концентрации цАМФ, что стимулирует высвобождение простациклина эндотелиальными клетками.

Это обеспечивает вазодилатирующие и антиагрегантные свойства дипиридамолу.

Фармакокинетика. Абсорбция дипиридамола варьирует, поэтому его системная биодоступность низкая. Период полувыведения препарата 10 ч, поэтому назначается дважды в день в дозе 150–800 мг/сут.

Клиническая эффективность. Дипиридамол в виде монотерапии малоэффективен. Более того, он может вызывать синдром обкрадывания у пациентов с ИБС (данное свойство используется при проведении так называемой «дипиридамоловой пробы» у лиц с немой формой ИБС).

Только в исследованиях European Stroke Prevention Study-2, European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial была показана эффективность комбинации дипиридамола (форма с модифицированным высвобождением, 200 мг 2 раза в день) и малых доз аспирина у больных с ишемическим инсультом или преходящей ишемией мозга в анамнезе.

1.5.4. Блокаторы гликопротеида IIb/IIIa

Гликопротеид IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) — интегральный белок клеточной мембраны тромбоцитов. Этот димер служит рецептором для фибриногена и фактора фон Виллебранда (на неактивированных тромбоцитах участки связывания для этих факторов отсутствуют) и необходим для связывания тромбоцитов с чужеродными поверхностями и друг другом. Подавление связывания с GPIIb/IIIa препятствует агрегации тромбоцитов, вызываемой любыми факторами, что обеспечивает этой группе максимальные (в сравнении с другими) антиагрегантные свойства (рис. 1.6, см. вклейку).

Классификация антагонистов GPIIb/IIIa:

- 1) моноклональные антитела к GPIIb/IIIa (абциксимаб);
- 2) циклический пептид, блокирующий на GPIIb/IIIa участки связывания с последовательностью аргинин–глицин–аспарагиновая кислота (RGD-связывающие участки) (эптифибатид);
- 3) непептидный низкомолекулярный ингибитор GPIIb/IIIa (тирофибан).

Абциксимаб

Фармакодинамика. Fab-фрагмент химерных человеческо-мышинных моноклональных антител к GPIIb/IIIa. Полу-

чены с помощью техники рекомбинантной ДНК, когда клетки грызунов вырабатывают антитела с человеческими Fc-фрагментами, связанными с фрагментами иммуноглобулина человека. Связываясь с GPIIb/IIIa, а также с рецепторами к витронектину, антитела препятствуют агрегации тромбоцитов и связыванию их с фибриногеном. Антитромбоцитарный эффект антител дозозависимый. Для достижения эффекта более 90% рецепторов должны быть заблокированы.

Фармакокинетика. Препарат вводится внутривенно. $T_{1/2}$ около 30 минут, но фармакодинамический период полувыведения равен 3 суткам. Это объясняется способностью молекул абциксимаба переходить на GPIIb/IIIa новых тромбоцитов, поступающих в кровяное русло. Поэтому антиагрегантная активность препарата сохраняется достаточно долго — до 70% тромбоцитарных рецепторов остаются неактивными через 12 ч после внутривенного введения, и небольшое количество абциксимаба, связанного с тромбоцитами, выявляется как минимум 15 суток.

Клиническая эффективность. Использование при чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластике снижает смертность, частоту острых инфарктов миокарда (в среднем на 35%), необходимость повторных ангиопластических операций, установки протеза и аортокоронарного шунтирования. На 51% уменьшает риск смертельного исхода или возникновения тяжелых сердечных приступов в течение шести месяцев после установки стента. Риск смерти, сердечного приступа или необходимости реваскуляризации в пределах шести месяцев снижается с 18,3% в группе стентов и плацебо до 13,0% в группе стентов и абциксимаба, а у пациентов с сопутствующим диабетом в аналогичных группах — с 25,2 до 13,0%.

С другой стороны, повышает частоту кровотечения в месте пункции бедренной артерии и при последующем аортокоронарном шунтировании в месте шунта в 2 раза. Создает риск большого кровотечения.

Эптифибатид

Фармакодинамика. Является ингибитором агрегации тромбоцитов, принадлежащим к классу RGD-миметиков (аргинин–глицин–аспартат). Подавляет агрегацию тромбоцитов, предупреждая связывание фибриногена, фактора Виллебранда

и других адгезивных лигандов с GPIIb/IIIa-рецепторами тромбоцитов.

Действие эптифибатиды наступает сразу же после внутривенного струйного введения в дозе 180 мкг/кг. Подавление агрегации тромбоцитов носит обратимый характер. Через 4 ч после прекращения инфузии в дозе 2 мкг/кг/мин функция тромбоцитов достигает более 50% от исходного уровня. Эптифибатид не оказывает заметного влияния на протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).

Фармакокинетика. Равновесная концентрация достигается в течение 4–6 ч. Связывание с белками плазмы крови — 25%, V_d — 185–260 мл/кг, $T_{1/2}$ — 2,5 ч. Выводится с мочой преимущественно в неизмененном виде и частично в виде метаболитов.

Клиническая эффективность. Уступает абциксимабу. Возможно, это связано с отсутствием действия на рецептор витронектина.

Тирофибан

Фармакодинамика. Является производным тирозина с низкой молекулярной массой. Непептидный обратимый ингибитор тромбоцитарного GPIIb/IIIa для внутривенного введения, подобно абциксимабу и эптифибатиду блокирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином. Уменьшает ишемические осложнения при манипуляциях на коронарных артериях при использовании чрескожного доступа. У пациентов с острым коронарным синдромом сочетанное назначение с гепарином более эффективно, чем монотерапия гепарином.

Фармакокинетика. Период полувыведения — около 2 ч. Оказывает дозозависимое антиагрегантное действие. Восстановление агрегационной способности тромбоцитов, приблизительно соответствующее исходному уровню, в 90% происходит через 4–8 ч после инфузии тирофибана. Незначительно метаболизируется в организме. Тирофибан выводится в основном в неизмененном виде, с мочой — 65%, с калом — 25%. С белками плазмы крови связывается до 65% тирофибана. Объем распределения в равновесном состоянии — 22–42 л. У здоровых лиц плазменный клиренс тирофибана составляет 152–267 мл/мин, почечный клиренс — около 39% плазменного клиренса. Фармакокинетика тирофибана при умеренно выраженной печеноч-

ной недостаточности существенно не изменяется. Плазменный клиренс тирофибана ощутимо снижается (более чем на 50%) при почечной недостаточности (клиренс креатинина — менее 30 мл/мин).

Клиническая эффективность. По данным клинических исследований, применение тирофибана в сочетании с гепарином у пациентов с ОКС, в том числе у тех, которым проводят реваскуляризирующие вмешательства, позволяет снизить значение комбинированного показателя смертности, частоту развития повторного инфаркта миокарда или рефрактерной ишемии с повторением реваскуляризирующей процедуры.

Как и эптифибатид, не связывается с рецептором витронектина.

Показания к применению антагонистов GPIIb/IIIa

Абциксимаб и эптифибатид:

- коронарная ангиопластика в качестве дополнительного средства к назначению гепарина и ацетилсалициловой кислоты пациентам с высокой степенью риска ишемических осложнений;
- для предупреждения тромбозов после ангиопластических операций (на коронарных артериях и др.), при остром ИМ, постинфарктной и нестабильной стенокардии.

Тирофибан:

- в комбинации с гепарином при ОКС, в том числе у пациентов, которым показана чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика или атерэктомия.

Побочные эффекты антагонистов GPIIb/IIIa

- Кровотечения. Во время введения блокатора GPIIb/IIIa тромбоцитов необходимо контролировать уровень гемоглобина, гематокрит, а также активно искать признаки кровотечения.

Для срочного устранения антитромбоцитарного действия достаточно отмены тирофибана и эптифибатиды. При использовании абциксимаба может потребоваться переливание свежих тромбоцитов.

- Тромбоцитопения — до 5%. Частота тяжелой тромбоцитопении с содержанием тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ составляет менее 1%. Может появиться в первые часы после

начала введения препаратов и обычно исчезает после их отмены.

Рекомендуют определять содержание тромбоцитов в крови до начала введения препаратов, через 4–6 и 12–24 ч.

- Артериальная гипотензия.
- Брадикардия.
- Аллергические реакции.

Противопоказания к применению антагонистов GPIIb/IIIa: внутренние кровотечения, геморрагические диатезы, аневризмы, тяжелая артериальная гипертензия, тромбоцитопении, тяжелое поражение почек или печени.

Применение антагонистов GPIIb/IIIa в группах риска представлено в табл. 1.41.

Основные лекарственные взаимодействия. Риск кровотечений повышается при сочетании с другими антитромботическими ЛС.

Стратегия лечения пациентов со стабильной ИБС

- Дезагрегантом *первой линии* является ацетилсалициловая кислота в суточной дозе 75–100 мг.
- Дезагрегантом *второй линии* считается клопидогрел в суточной дозе 75 мг, который назначается при непереносимости или аллергии к АСК.
- У лиц, перенесших острый коронарный синдром или операцию реваскуляризации, до 12 месяцев проводят двойную дезагрегантную терапию с назначением комбинации ацетилсалициловой кислоты с тикагрелором (180 мг/сут) или клопидогрелом (75 мг). В зависимости от типа использованного стента обязательная продолжительность двойной антиагрегантной терапии может меняться. Так, при использовании непокрытых стентов продолжительность может составлять 6 месяцев, при использовании покрытых стентов — не менее 12 месяцев.
- При наличии у пациентов фибрилляции предсердий и необходимости проведения антикоагулянтной терапии назначают варфарин, при этом важно поддерживать МНО в диапазоне 2,0–3,0 либо назначить новые пероральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) (см. п. 2.2.12).

Таблица 1.41

Применение антагонистов GPIIb/IIIa в группах риска

Группа риска	Абциксимаб	Эптифибатид	Тирофибан
Беременность	Противопоказан	Категория действия на плод по FDA — В	Допустимо только по абсолютным показаниям
Лактация	Противопоказан	На время лечения прекратить кормление грудью	
Дети	Противопоказаны до 18 лет. Эффективность и безопасность не установлены		
Применение у пожилых пациентов	У пациентов старше 70 лет или массой тела меньше 75 кг необходим более тщательный контроль для раннего выявления признаков кровотечения (повышена тенденция к серьезным кровотечениям)	С осторожностью	С осторожностью
Нарушения функции печени	—	С осторожностью применять при выраженных нарушениях функции печени (вероятность коагулопатии)	—
Нарушения функции почек	—	—	Тяжелая почечная недостаточность — с осторожностью

Резистентность к антитромбоцитарным препаратам. Под резистентностью к пероральным антитромбоцитарным препаратам понимают, во-первых, неспособность препарата предотвратить тромботический эпизод у конкретного больного, во-вторых, недостаточное подавление функции тромбоцитов на фоне приема антиагрегантов, по результатам различных лабораторных тестов.

Механизмы резистентности к АСК

- 1. *Обусловлены функциональным состоянием тромбоцитов:*
 - неполное подавление образования тромбоксана A₂;
 - усиленное образование тромбоцитов и поступление в кровь не подвергнутых действию АСК тромбоцитов;

- стрессиндуцированная экспрессия ЦОГ-2 в тромбоцитах;
 - возрастающая чувствительность тромбоцитов к АДФ, коллагену, адреналину, тромбину.
2. *Обусловлены взаимодействием тромбоцитов с другими клетками:*
- эндотелиальные клетки и моноциты способны обеспечить поступление в тромбоцит простагландина H_2 (в обход ЦОГ-1), а также синтезировать свой собственный тромбоксан A_2 .
3. *Обусловлены единичными нуклеотидными полиморфизмами:*
- рецепторы: $GP_{IIb}/IIIa$, к коллагену, тромбосану и др.;
 - ферменты: ЦОГ-1, ЦОГ-2, тромбоксан A_2 -синтетаза и др.
4. *Обусловлены другими факторами:*
- курение, гиперхолестеринемия, воспаление, стресс и др.

Механизмы резистентности к клопидогрелу:

- полиморфизм $P2Y_{12}$ -рецепторов;
- полиморфизм $CYP3A4$;
- полиморфизм гена Р-гликопротеина ($ABCB1$), носительство которого ассоциируется с ограничением всасывания клопидогрела в кишечнике;
- увеличение высвобождения АДФ;
- альтернативные пути активации тромбоцитов;
- недостаточное подавление катехоламининдуцированной активации тромбоцитов;
- высокий уровень $P2Y_{12}$ -зависимой агрегации;
- повышенная регуляторная активность $P2Y_{12}$ -независимых путей активации тромбоцитов (тромбин, тромбоксан, коллаген).

Механизмы резистентности к антагонистам $GP_{IIb}/IIIa$.

Несмотря на универсальность антиагрегантного действия этих препаратов, описаны случаи резистентности к антагонистам гликопротеида $IIb/IIIa$ тромбоцитов (на основании вариабельности степени подавления агрегации тромбоцитов у различных больных).

Каждый раз, когда предполагается резистентность антитромбоцитарных препаратов, необходимо сначала уточнить нарушение приверженности пациента к терапии.

В Рекомендациях ESC по ведению больных ОКС без подъема сегмента *ST* (2011) не рекомендуется рутинное тестирование функции тромбоцитов или генотипирование при назначении антиагрегантной терапии, хотя может рассматриваться в отдельных случаях (как исследовательский подход).

1.5.5. Уменьшение риска поражения ЖКТ при антитромбоцитарной терапии

Одна из наиболее распространенных проблем — желудочно-кишечные осложнения, которые чаще всего проявляются в виде поражения слизистой оболочки ЖКТ. При сопутствующей терапии некоторыми другими препаратами (прежде всего такими, как НПВС, кортикостероиды, антикоагулянты) риск таких осложнений существенно возрастает. Также ощутимо возрастает риск подобных осложнений с возрастом.

Ингибиторы $P2Y_{12}$ -рецепторов не влияют на слизистую ЖКТ непосредственно, но опосредованно оказывают действие на высвобождение различных тромбоцитарных факторов роста, участвующих в ангиогенезе, что служит одним из важных механизмов репарации слизистой оболочки ЖКТ.

Профилактика и лечение желудочно-кишечных осложнений при длительном приеме антитромбоцитарных препаратов. В 2008 г. эксперты Американского общества кардиологов (ACC), Американского общества гастроэнтерологов (ACG) и Американской ассоциации сердца (AHA) разработали консенсус по оптимизации длительной терапии антитромбоцитарными средствами в свете проблемы повышенного риска желудочно-кишечных осложнений при лечении антитромбоцитарными препаратами. К основным мероприятиям профилактики относится следующее (схема 1.1).

Эффективность назначения ИПП для профилактики гастродуоденальных осложнений подтверждают различные клинические исследования (Lai K.C. et al., 2006; Lanas A., Scheiman J., 2007; Chin M.W. et al., 2007; Berger J.S. et al., 2008).



Схема 1.1. Алгоритм гастропротекции при длительной антитромбоцитарной терапии

В исследованиях *W.A. Stack* и соавт. (2002), *N.D. Yeomans* и соавт. (2005) было доказано, что инфекция *H. pylori* служит фактором риска для развития кровотечений верхних отделов ЖКТ при приеме низких доз ацетилсалициловой кислоты. В связи с этим даже у пациентов, которым назначены низкие дозы АСК, следует провести обследование на наличие *H. pylori*, если в анамнезе у них имеются язвенные поражения, в том числе неосложненные и успешно пролеченные. При выявлении *H. pylori* рекомендована эрадикация возбудителя.

В 2009 г. FDA опубликовала сообщение о возможном уменьшении эффекта клопидогрела при совместном приеме с омепразолом и нежелательности использования такой комбинации.

Омепразол, будучи ингибитором CYP2C19, снижает AUC активного метаболита клопидогрела на 50%. Среди ИПП пантопразол имеет самую низкую аффинность к системе цитохрома P450, не влияет на активность CYP2C19, поэтому предпочтителен при использовании клопидогрела.

1.6. СТАТИНЫ И ДРУГИЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Пациенты с установленной (документально подтвержденной) стабильной ИБС считаются имеющими очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, для профилактики которых необходимо назначать статины независимо от уровней общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХсЛПНП). При этом терапию статинами нужно начинать сразу после установления диагноза (в отсутствие прямых противопоказаний).

Цели гиполипидемической фармакотерапии у лиц с ИБС — уровень ХсЛПНП $< 1,4$ ммоль/л или снижение уровня ХсЛПНП минимум на 50% от исходного, если не удастся достигнуть целевого значения. У большинства пациентов это достижимо посредством монотерапии статинами, которые имеют наибольшую доказательную базу по снижению клинических проявлений и осложнений ССЗ, смертности от них и общей смертности. При применении в рекомендуемых дозах эти препараты задерживают прогрессирование и вызывают регрессию атеросклероза. Липидснижающая терапия статинами при всех формах ИБС проводится при отсутствии побочных эффектов неопределенно долго.

Другие гиполипидемические средства (эзетимиб, фибраты, секвестранты) способны снизить уровень ХсЛПНП, но для данных препаратов не было установлено благоприятного влияния на клинические исходы.

В 1976 г. группой японских исследователей из продуктов жизнедеятельности грибковой плесени *Penicillium citrinum* был выделен первый ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы — компактин. В 1980 г. из содержащегося в почве грибкового микроорганизма *Aspergillus terreus* был выделен мощный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы ловастатин, который уже в 1987 г. был внедрен в клиническую практику.

В настоящее время в России зарегистрировано семь препаратов статинов: симвастатин, аторвастатин, розувастатин, флувастатин, правастатин, ловастатин, питавастатин.

Фармакодинамика статинов. Статины различают по способу их получения. Так, ловастатин, симвастатин и правастатин

являются природно-синтезированными соединениями, полученными из продуктов жизнедеятельности некоторых видов грибов. Флувастатин, аторвастатин, розувастатин и питавастатин представляют собой синтезированные препараты.

Статины — структурные ингибиторы фермента ГМГ-КоА-редуктазы, регулирующего биосинтез холестерина в гепатоцитах на этапе мевалоновой кислоты (схема 1.2).

Статины легко связываются с ферментом ГМГ-КоА-редуктаза ввиду структурного сходства препаратов с ГМГ-КоА. При этом аффинность фермента ГМГ-КоА-редуктаза к статинам более чем в 8000 раз выше, чем к его естественному субстрату ГМГ-КоА ($K_i = 9,1$ мкмоль). Особенности химической структуры и сравнительная активность препаратов статинов представлены в табл. 1.42.

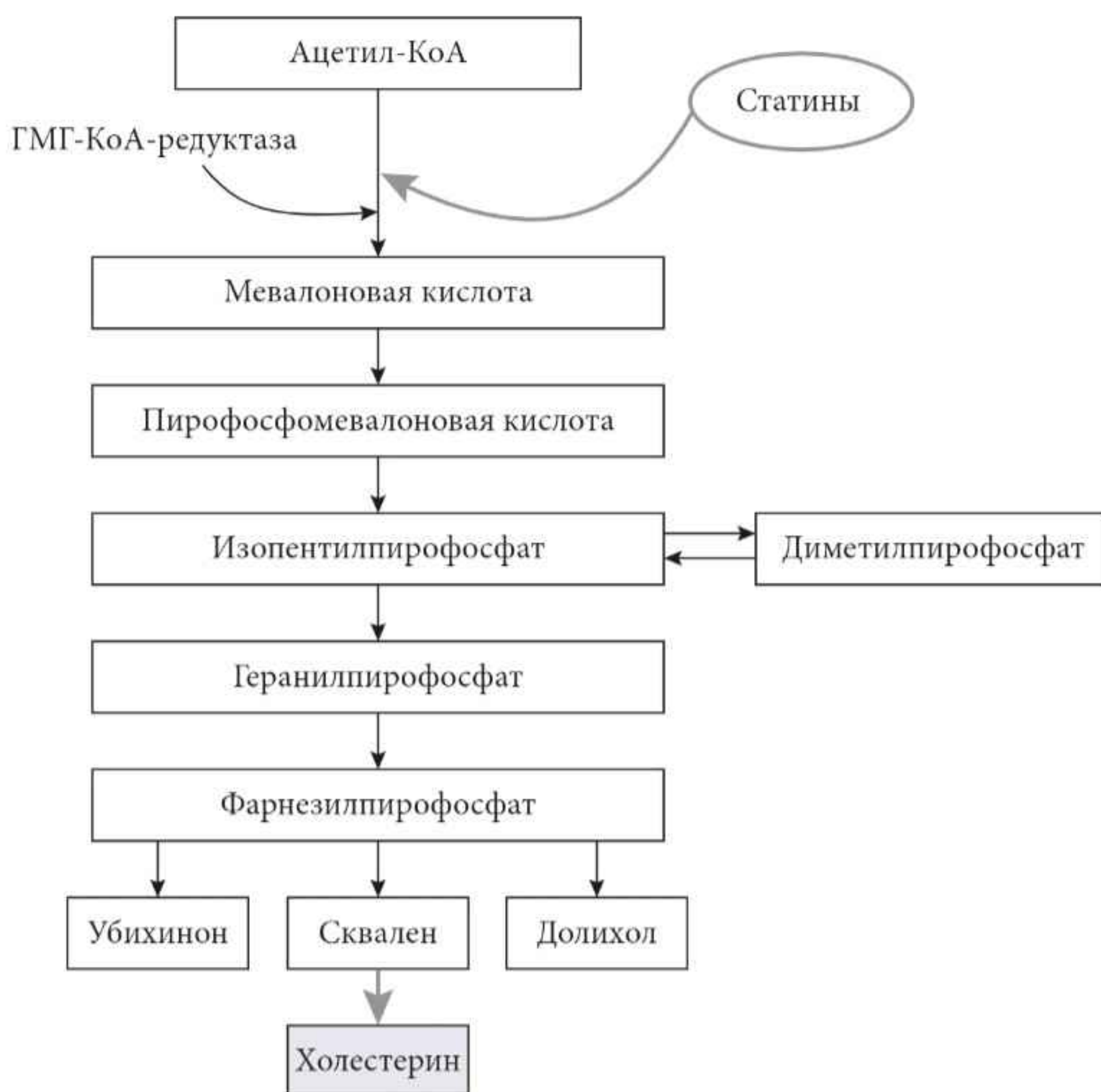


Схема 1.2. Механизм действия статинов

Таблица 1.42

Особенности химической структуры и сравнительная активность статинов

Препарат	Особенности химической структуры молекулы	Концентрация полумаксимального ингибирования (IC50) фермента ГМГ-КоА-редуктаза, нмоль	Стандартные суточные дозы, мг
Аторвастатин	Атом фтора, соль кальция	1,16	10–80
Флувастатин	Атом фтора, соль натрия	3–10	80 (ретард)
Ловастатин	Лактон	2–4	10–40
Правастатин	Соль натрия	4	10–40
Питавастатин	Атом фтора, соль кальция	0,1	1–4
Розувастатин	Атом фтора, атом серы, соль кальция	0,16	5–40
Симвастатин	Лактон	1–2	10–40

В результате снижения внутриклеточного содержания холестерина печеночная клетка увеличивает количество мембранных рецепторов к ЛНП на своей поверхности. Рецепторы «распознают», связывают и выводят из кровотока атерогенные частицы ЛНП и таким образом снижают концентрацию холестерина в крови.

Статины наиболее эффективно — до 55% — снижают уровень ХсЛПНП от исходных значений в зависимости от дозы и конкретного препарата. Каждое последующее удвоение дозы статина приводит к дополнительному снижению уровня ХсЛПНП на 6% («правило шести»). Статины в меньшей степени снижают триглицериды (10–25%) и приводят к увеличению ХсЛПВП (на 5–10%). При этом препараты статинов различаются по степени выраженности эффектов на показатели липидного профиля (табл. 1.43).

Помимо гиполипидемического действия, статины обладают pleiotropic (множественными) эффектами. В частности, они улучшают функцию эндотелия, снижают уровень СРБ, подавляют агрегацию тромбоцитов, ослабляют пролиферативную ак-

тивность гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Статины вызывают замедление роста атеросклеротических бляшек и их обратное развитие. К тому же плеiotропные эффекты статинов напрямую не связаны с их гиполипидемическим действием.

Таблица 1.43

Сравнительная эффективность статинов по данным исследования STELLAR (адаптировано с изменениями Jones P.H. et al., 2003)

Доза статина	Розувастатин, %	Аторвастатин, %	Симвастатин, %	Правастатин, %
<i>ХсЛПНП</i>				
10 мг	–46	–37	–28	–20
20 мг	–52	–43	–35	–24
40 мг	–55	–48	–39	–30
80 мг	Нет данных	–51	–46	Нет данных
<i>Триглицериды</i>				
10 мг	–20	–20	–12	–8
20 мг	–24	–23	–18	–8
40 мг	–26	–27	–15	–13
80 мг	Нет данных	–28	–18	Нет данных
<i>ХсЛПВП</i>				
10 мг	+8	+6	+5	+3
20 мг	+10	+5	+6	+4
40 мг	+10	+4	+5	+6
80 мг	Нет данных	+2	+7	Нет данных

Фармакокинетика. Основные фармакокинетические характеристики статинов представлены в табл. 1.44. Симвастатин и ловастатин — пролекарства, тогда как остальные препараты — активные вещества.

Правастатин и розувастатин — гидрофильные молекулы, остальные статины — липофильные. Минимальная экскреция почками характерна для аторвастатина и флувастатина. Это обстоятельство необходимо учитывать при назначении статинов лицам с хроническими заболеваниями почек.

Таблица 1.44

Фармакокинетические свойства статинов

Препарат	Про- лекар- ство	Абсорб- ция при приеме <i>per os</i> , %	Биодо- ступ- ность, %	Печеноч- ная экс- креция, %	Почеч- ная экс- креция, %	Связь с белка- ми, %	$T_{1/2}$, ч	Vd , л/кг	Изофермент
Аторвастатин	Нет	30	12	70	< 5	> 98	7–20	5,4	CYP3A4
Флувастатин	Нет	98	30	≥ 70	6	> 98	1–3	0,42	CYP2C9
Ловастатин	Да	30	< 5	≥ 70	10	> 98	2–5	—	CYP3A4
Правастатин	Нет	35	18	45	20	50	1–3	0,46	CYP3A4 минимально
Питавастатин	Нет	80	> 60	—	—	96	10–13	0,7	CYP2C9 минимально
Розувастатин	Нет	50	20	63	10	90	20	1,7	CYP2C19 минимально CYP2C9
Симвастатин	Да	60–85	< 5	≥ 80	13	> 95	2–5	—	CYP3A4

Клиническая эффективность. В многочисленных исследованиях продемонстрировано наличие сильной положительной взаимосвязи между уровнем ОХС, ХсЛПНП (в широком диапазоне концентраций) и риском развития сердечно-сосудистых осложнений, причем эта связь не зависит от пола и отмечается как у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), так и у пациентов с установленным диагнозом ССЗ. В эпидемиологических и клинических исследованиях с применением гиполипидемических препаратов получены убедительные доказательства того, что снижение уровня ХсЛПНП в плазме крови сопровождается снижением риска смерти от ССЗ. В совокупных метаанализах исследований с применением статинов продемонстрирован дозозависимый эффект снижения риска ССЗ в зависимости от снижения ХсЛПНП. Установлено, что снижение уровня ХсЛПНП на каждые 1,0 ммоль/л сопровождается 20–25% снижением риска смерти от ССЗ и нефатального ИМ.

Хотя высокий уровень триглицеридов и низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХсЛПВП) ассоциируется с повышенным риском ССЗ, доказательств из клинических исследований недостаточно для установления соответствующих целей лечения, в связи с чем их следует считать нецелевыми показателями.

Результаты рандомизированных клинических исследований со статинами продемонстрировали достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности независимо от пола, возраста, исходного уровня ОХС и ХсЛПНП. Длительность данных исследований составляла не менее 5 лет, участвовало свыше 100 000 пациентов. В частности, достоверное снижение общей смертности на терапии статинами было документировано в исследованиях по вторичной профилактике: 4S, HPS (симвастатин); LIPID (правастатин); ASCOT-LLA, CARDS, PROVE-IT-TIMI 22, TNT (аторвастатин).

Нежелательные реакции. В целом статины хорошо переносятся. Нежелательные реакции редки и связаны, главным образом, или с повышением активности сывороточных трансаминаз печени или с развитием миопатии. Серьезные и фатальные нежелательные реакции при применении статинов регистрируются редко, вместе с тем в целом побочные эффекты развиваются примерно у 10% пациентов.

Гепатотоксичность. Тяжелые признаки гепатотоксичности выявляются крайне редко. Случаи повышения активности печеночных трансаминаз выше трех норм встречаются с частотой не более 1%.

Миопатия и рабдомиолиз. Поражения мышц (миалгия, миозит и миопатия) встречаются в 1–5% случаев терапии статинами. При этом зачастую у пациентов с жалобами на мышечную боль не определяется повышенная активность креатинфосфокиназы (КФК). Вероятность развития миопатии увеличивается при назначении препаратов в высоких дозах, а также при сочетании с некоторыми препаратами (см. «Взаимодействия»). Рабдомиолиз (распад мышечной ткани) встречается крайне редко и в 60% обусловлен лекарственными взаимодействиями.

Развитие сахарного диабета. В исключительных ситуациях терапия статинами может сопровождаться повышением уровня глюкозы, гликированного гемоглобина и риска развития сахарного (СД) 2-го типа. Абсолютный риск развития СД 2-го типа составляет всего 0,2%, а клиническая польза от применения статинов существенно превышает данный риск. Риск развития СД выше у пожилых пациентов, женщин и у больных с другими факторами риска диабета, например ожирением и инсулинорезистентностью.

Среди других нежелательных реакций выделяют следующие: диарея, тошнота, боль в животе, неприятные ощущения в области печени, запор, понос; парестезии, бессонница, головные боли; редко гепатит. При этом нежелательные реакции со стороны ЖКТ и нервной системы, как правило, проходят через 2–3 недели после их развития, а также в результате снижения дозы статинов.

Противопоказания к назначению статинов:

- заболевания печени в активной фазе;
- гиперферментемия любой этиологии (КФК > 5 ВГН, АЛТ/АСТ > 3 ВГН);
- детский возраст;
- гиперчувствительность;
- беременность и лактация.

Взаимодействия. Лекарственные препараты, которые повышают риск миопатии и рабдомиолиза при совместном назначении со статинами, представлены в табл. 1.45.

Таблица 1.45

Препараты, конкурирующие со статинами за СУР3А4

Антибактериальные и противовирусные препараты	Тиазидные диуретики	Антагонисты кальция	Другие препараты
Итраконазол Кетоконазол Флуконазол Эритромицин Кларитромицин Азитромицин Ингибиторы протеаз ВИЧ	Гидрохлоротиазид Хлорталидон	Дилтиазем Верапамил Амлодипин	Циклоспорин Такролимус Амиодарон Ранолазин Гемфиброзил Силденафил <i>Грейпфрутовый сок</i>

Применение у пациентов с хронической болезнью почек. Терапия статинами положительно влияет на исходы ССЗ при хронической болезни почек (ХБП) и, по данным клинических исследований, замедляет прогрессирование почечной дисфункции. При терминальной стадии ХБП начинать терапию статинами не рекомендуется. Если же пациент с тяжелой ХБП уже получает гиполипидемическую терапию, она может быть продолжена, особенно при наличии ССЗ.

Применение у пожилых пациентов. Частота нежелательных реакций в крупных клинических исследованиях не различалась между пациентами пожилого и более молодого возраста, однако в этих исследованиях практически не участвовали лица старше 80 лет с «хрупкостью» и существенной коморбидностью. При этом следует отметить, что эффективность статинов не зависит от возраста: метаанализ 9 исследований, включавших 19 569 пациентов в возрасте 65–92 лет (длительность наблюдения 4,9 года), показал достоверное снижение общей и коронарной смерти, потребности в операции реваскуляризации, снижение частоты нефатального ИМ у пациентов, получающих статины, по сравнению с плацебо (Afilalo J. et al., 2008).

Основные принципы назначения статинов. Интенсивность гиполипидемической терапии оценивается по уровню ХсЛПНП: оптимальный уровень этого показателя должен быть < 1,4 ммоль/л или снижен на 50% от исходного уровня. Перед назначением статинов необходимо провести анализ крови на липиды и ферменты (АСТ, АЛТ, КФК).

Оптимальным считается прием статинов перед сном, так как наиболее интенсивный синтез холестерина происходит в ночное время.

Оценить переносимость рекомендуется через 4–6 недель. В отсутствии жалоб со стороны больного достаточен контроль 1 раз в год или при изменении дозы, или переходе на другой препарат. В большинстве своем повышение уровня трансаминаз на фоне применения статинов обратимо и требует временной отмены при значительном повышении. При повышении активности трансаминаз печени более трех ВГН (верхняя граница нормы согласно референсным значениям лаборатории) статины должны быть отменены. Кроме того, надо исключить другие причины гиперферментемии.

Для коррекции целесообразно назначить урсодезоксихолевую кислоту в дозе 15 мг/кг в течение трех месяцев и после снижения активности трансаминаз — статины. При небольшом повышении активности трансаминаз (< 3 ВГН) допустима комбинированная терапия: статин + урсодезоксихолевая кислота 15 мг/кг на 3–6 месяцев или до нормализации трансаминаз. Однако к настоящему времени такая практика была изучена только в отечественных наблюдательных исследованиях.

При титровании дозы в первую очередь нужно ориентироваться на безопасность лечения, во вторую — на достижение целевых уровней липидов.

При невозможности достижения целевого уровня ХсЛПНП ($< 1,4$ ммоль/л) на фоне максимальных переносимых доз статинов или у пациентов с противопоказаниями либо непереносимостью статинов рекомендуется к лечению добавить другой гиполипидемический препарат **эзетимиб** — селективный ингибитор абсорбции экзогенного и билиарного холестерина. Мишенью для этого препарата служит белок — транспортер холестерина и фитостеролов в энтероцитах, белок Ниманна–Пика типа С1 (Niemann-Pick C1-Like1, NPC1L1). Данный белок играет важную роль в транспорте холестерина в эпителии тонкой кишки. Ингибирование эзетимибом абсорбции холестерина в эпителии тонкого кишечника вызывает снижение его содержания в гепатоцитах, что усиливает процесс внутриклеточного синтеза холестерина, повышает число рецепторов к ХсЛПНП на поверхности мембран

печеночных клеток. В терапевтической дозе 10 мг/сут эзетимиб в виде монотерапии в среднем снижает ХсЛПНП на 18,5%, триглицериды на 6–8%, а содержание ХсЛПВП повышает на 2–4%. Эзетимиб не влияет на абсорбцию жирных кислот (ЖК), триглицеридов и жирорастворимых витаминов. Данный препарат применяют главным образом в комбинированной терапии со статинами у лиц с ИБС, которые нуждаются в значительном снижении уровня ХсЛПНП. Наличие почечной недостаточности значительно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Такие пациенты относятся к категории очень высокого риска. Им целесообразно начинать гиполипидемическую терапию с комбинации статинов + эзетимиб 10 мг. Это может обеспечить дополнительное снижение уровня ХсЛПНП на 20–25%. Риск побочных эффектов увеличивается при использовании эзетимиба и следующих комбинаций: амлодипин + периндоприл + розувастатин; амлодипин + лизиноприл + розувастатин; амлодипин + розувастатин; ацетилсалициловая кислота + розувастатин; ацетилсалициловая кислота + аторвастатин. Здесь необходим тщательный мониторинг риска развития печеночного поражения и рабдомиолиза.

При невозможности достижения целевого уровня ХсЛПНП ($< 1,4$ ммоль/л) и его снижения на 50% от исходного уровня на фоне комбинации максимальных переносимых доз статинов с эзетимибом или у пациентов с непереносимостью статинов рекомендуется к лечению добавить один из препаратов таргетной терапии — ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового 9-го типа (PCSK9). В 2003 г. был открыт ген, мутации которого могли приводить как к семейной гиперхолестеринемии с ранним возникновением ССЗ, так и к сниженному содержанию атерогенных липопротеидов. Генетическая программа реализовывалась через уменьшение или увеличение активности PCSK9 — печеночного фермента, играющего важную роль в обмене холестерина. Это открытие обусловило высокий интерес к разработке способов воздействия на PCSK9. Были использованы различные подходы к блокированию PCSK9, наиболее эффективным оказалось применение моноклональных антител. В 2015 г. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) одобрило два новых лекарственных средства для снижения уров-

ня ХсЛПНП у пациентов с наследственной гиперхолестеринемией или у пациентов с ССЗ, демонстрирующих высокие уровни ХсЛПНП, несмотря на соблюдение диеты и назначение максимально возможных доз статинов, — **эволокумаб** и **алирокумаб** из класса ингибиторов PCSK9. Под воздействием данных препаратов уровни ХсЛПНП могут быть снижены на 50–60% ниже, чем при терапии статинами. Ингибитор PCSK9 применяется путем подкожных инъекций (живот, бедро, плечо). Стабильная концентрация в крови достигается после введения 3–4 доз (75–150 мг каждая). Интервал между введениями — 2 или 4 недели. Максимальное снижение ЛНП регистрируется в срок от 3 до 15 дней. Легкое или среднее нарушение функции почек или печени не препятствует использованию препаратов и не требует изменения дозы. Наиболее распространенными *нежелательными реакциями*, приводящими к прекращению приема ингибиторов PCSK9, являются боль в мышцах, тошнота и головокружение. Важно отметить, что сегодня отсутствуют данные, демонстрирующие уменьшение частоты ССЗ при их применении (имеются данные только о воздействии на липидный профиль), и понадобится еще некоторое время для получения нужной информации. Исследования, оценивающие влияние ингибиторов PCSK9 на долгосрочный прогноз, сейчас проводятся (FOURIER, ODYSSEY).

Терапию липидснижающими препаратами, в первую очередь статинами, рекомендуется продолжать в течение длительного времени — многих лет, хотя уже через несколько месяцев благодаря их антиатерогенным и антитромбогенным плейотропным эффектам происходят благоприятные изменения в структуре артериальной стенки. Важно разъяснять пациентам, для чего они принимают статины, иначе, не чувствуя изменения симптоматики, они прекращают прием. Повышение приверженности пациентов к приему статинов играет ключевую роль в достижении целевых уровней липидов.

1.7. БЛОКАТОРЫ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) уменьшают общую смертность, риск развития ИМ, инсульта

и сердечной недостаточности в отдельных подгруппах пациентов, в том числе с сердечной недостаточностью, только сосудистым заболеванием в анамнезе или с высокими риском развития сахарного диабета. В связи с этим иАПФ необходимо назначать для лечения пациентов с СИБС, особенно при сопутствующей артериальной гипертензии, ФВ ЛЖ $< 40\%$, сахарном диабете или ХБП, при отсутствии к ним противопоказаний.

Тем не менее не во всех клинических исследованиях было продемонстрировано, что у пациентов с атеросклерозом и сохранной функцией ЛЖ иАПФ уменьшают общую, сердечно-сосудистую смертность, риск нефатального ИМ, инсульта и сердечной недостаточности. У пациентов с СИБС и АГ предпочтительна комбинированная терапия иАПФ и дигидропиридиновым АК, например периндоприлом и амлодипином, как в исследовании ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), или беназеприлом и амлодипином, как в исследовании ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension). В отличие от этого добавление антагониста рецепторов ангиотензина II (АРА) к иАПФ ассоциировалось с большим числом нежелательных явлений без увеличения эффективности.

Терапия АРА может быть альтернативой для пациентов с СИБС, если иАПФ не показаны или не переносятся. Нет клинических исследований с оценкой исходов, которые бы подтвердили благоприятное действие АРА при стабильной ИБС.

Блокада альдостероновых рецепторов с помощью спиронолактона или эплеренона рекомендуется к использованию у пациентов с ИМ в анамнезе без значимой дисфункции почек или гиперкалиемии, уже получающих терапевтические дозы иАПФ и β -адреноблокатора, имеющих ФВ ЛЖ $< 40\%$, а также сахарный диабет или сердечную недостаточность.

Глава 2

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Коровякова Э.А., Байбулатова Е.А.

2.1. МЕСТО СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В СТРУКТУРЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Сердечная недостаточность (СН) — это одна из ведущих проблем современной медицины, характеризуется широкой распространенностью, неблагоприятным прогнозом и требует больших финансовых затрат на лечение. Сердечная недостаточность — синдром, вызванный декомпенсированным нарушением функции миокарда, характеризуется пониженным кровоснабжением и метаболизмом самого миокарда и других органов и тканей, а также часто задержкой жидкости в организме. Отмечено, что во всем мире смертность от заболевания превышает 20% в год. В зависимости от скорости развития сердечная недостаточность делится на острую и хроническую. Острая сердечная недостаточность (ОСН) бывает правожелудочковой, левожелудочковой и бивентрикулярной, однако чаще встречается левожелудочковая. Острая левожелудочковая сердечная недостаточность (ОЛСН) проявляется в виде кардиогенного шока, отека легких и сердечной астмы, что является следствием нарушения сократительной способности миокарда и уменьшения систолического и минутного объемов крови и застоя крови в малом круге кровообращения, что приводит к развитию гипоксии и гиперкапнии в тканях и развитию цианоза, одышке, альвеолярному или интерстициальному отеку легких, кашлю и выделению пенистой мокроты розового цвета. Острая застойная правожелудочковая

недостаточность (ОПСН) проявляется венозным застоем в большом круге кровообращения с повышением системного венозного давления, набуханием шейных вен, гепатоспленомегалией и болями в печени, тахикардией, периферическими отеками. Уменьшение давления наполнения левого желудочка вследствие правожелудочковой недостаточности может привести к падению минутного объема левого желудочка и развитию артериальной гипотензии и даже к кардиогенному шоку. ОСН чаще всего — следствие декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН). При неоказании своевременной экстренной помощи ОСН может привести к летальному исходу. Причины ОСН указаны в табл. 2.1.

Таблица 2.1

Причины острой сердечной недостаточности

Заболевание	Патофизиологические изменения
Инфаркт миокарда Миокардиты, кардиодистрофии Тахи- и брадиаритмии	Нарушение диастолической и/или систолической функции миокарда
В аорте — гипертонический криз у больных со скомпрометированным миокардом В легочной артерии — тромбоэмболия ветвей легочной артерии Затяжной приступ бронхиальной астмы с развитием острой эмфиземы легких и др.	Внезапное возникновение перегрузки миокарда вследствие быстрого значительного повышения сопротивления на путях оттока
Увеличение массы циркулирующей крови, например при массивных инфузиях жидкости — вариант гиперкинетического типа гемодинамики	Нагрузка объемом
Разрыв межжелудочковой перегородки Развитие аортальной, митральной или трикуспидальной недостаточности (перегородочный инфаркт, инфаркт или отрыв сосочковой мышцы, перфорация створок клапанов при бактериальном эндокардите, разрыв хорд, травма)	Острые нарушения внутрисердечной гемодинамики
Декомпенсация у больных с хронической застойной сердечной недостаточностью	Повышенная нагрузки (физическая или психоэмоциональная нагрузка и др.)

Хроническая сердечная недостаточность — распространенный синдром, составляющий в различных регионах Россий-

ской Федерации от 10 до 20% случаев. Следует отметить негативную динамику увеличения количества пациентов с данной патологией, особенно имеющих III–IV функциональный класс ХСН. За 18 лет число пациентов с ХСН увеличилось более чем в 2 раза: с 7 до 15 млн, а пациентов с тяжелой ХСН III–IV ФК — в 3,4 раза. Распространенность пациентов с ХСН II ФК наиболее высокая и составляет 47% по сравнению с I ФК — 23%, III ФК — 25% и IV ФК — 5% в репрезентативной выборке по Российской Федерации. В последние годы отмечается развитие ХСН (65% и более) у пациентов, находящихся в возрастных группах старше 60 лет, что, несомненно, представляется положительной динамикой данной патологии. Женщин, имеющих ХСН, в 3 раза больше, чем мужчин, страдающих этим заболеванием.

Хроническая сердечная недостаточность развивается в течение длительного времени, характеризуется характерным симптомокомплексом (одышка, утомляемость и снижение физической активности, отеки и др.), данные проявления — следствие нарушения кровообращения органов и тканей в покое или при нагрузке. Патогенетической причиной служит ухудшение способности сердца к наполнению или опорожнению либо за счет повышения конечно-диастолического давления (КДД) в желудочках, что сначала приводит к диастолической дисфункции желудочков, либо это уже обусловлено нарушением сократительной способности миокарда, а также гиперактивацией симпатoadреналовой системы (САС), ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), натрийуретических пептидов, калликреин-кининовой системы (ККС), что выражается в стойкой вазоконстрикции, задержке жидкости, изменении строения и функции левых отделов сердца (ремоделирование), пролиферации в органах-мишенях и дисбалансе между метаболическими потребностями органов и тканей и их обеспечением кровью и кислородом (рис. 2.1, 2.2). Причины ХСН представлены в табл. 2.2.

Таким образом, ХСН бывает левожелудочковой (застой преобладает в малом круге кровообращения) и реже правожелудочковой (венозный застой в большом круге кровообращения). Чаще всего она присоединяется к левожелудочковой недостаточности из-за выраженных нарушений легочного кровообращения, повышения давления в легочной артерии и перегрузки правых

отделов сердца. Причины изолированной хронической правожелудочковой недостаточности связаны как с заболеваниями органов дыхания (легочное сердце), так и сердца: пороки сердца, приводящие к перегрузке правого желудочка (недостаточность трехстворчатого клапана, стеноз и недостаточность клапанов легочной артерии) или правого предсердия (трикуспидальный стеноз), констриктивный или выпотной перикардит и др.

Таблица 2.2

Причины хронической сердечной недостаточности

Причина	Частота (%)
<i>Частые</i>	
Артериальная гипертония (у пациентов старше 60 лет)	96
Сахарный диабет	15,9
Перенесенный инфаркт миокарда или острый коронарный синдром (ОКС)	15,3
Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)	13
Хроническая и пароксизмальная фибрилляция предсердий	12,8
Перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения	10,3
Пороки сердца (порок аортального клапана)	4,3
<i>Менее частые</i>	
Миокардиты	3,6
Кардиомиопатии, токсические поражения миокарда различной этиологии (химиотерапия, лучевые поражения миокарда), анеми	12,3

Сердечная недостаточность также делится на диастолическую (без значительных изменений, сократительная способность миокарда сохранена и при этом клинические симптомы могут отсутствовать), которая обычно предшествует развитию систолической и падению сердечного выброса, но может быть и изолированной, и систолическую СН (смешанную). Традиционно СН и ее тяжесть ассоциируют со снижением сократительной способности сердца (систолическая СН), которую чаще оценивают по величине фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Выделяют ХСН с низкой ФВ (менее 40%) (СН_{нФВ}); ХСН с промежуточной ФВ (от 40 до 49%) (СН_{пФВ}) и ХСН с сохра-

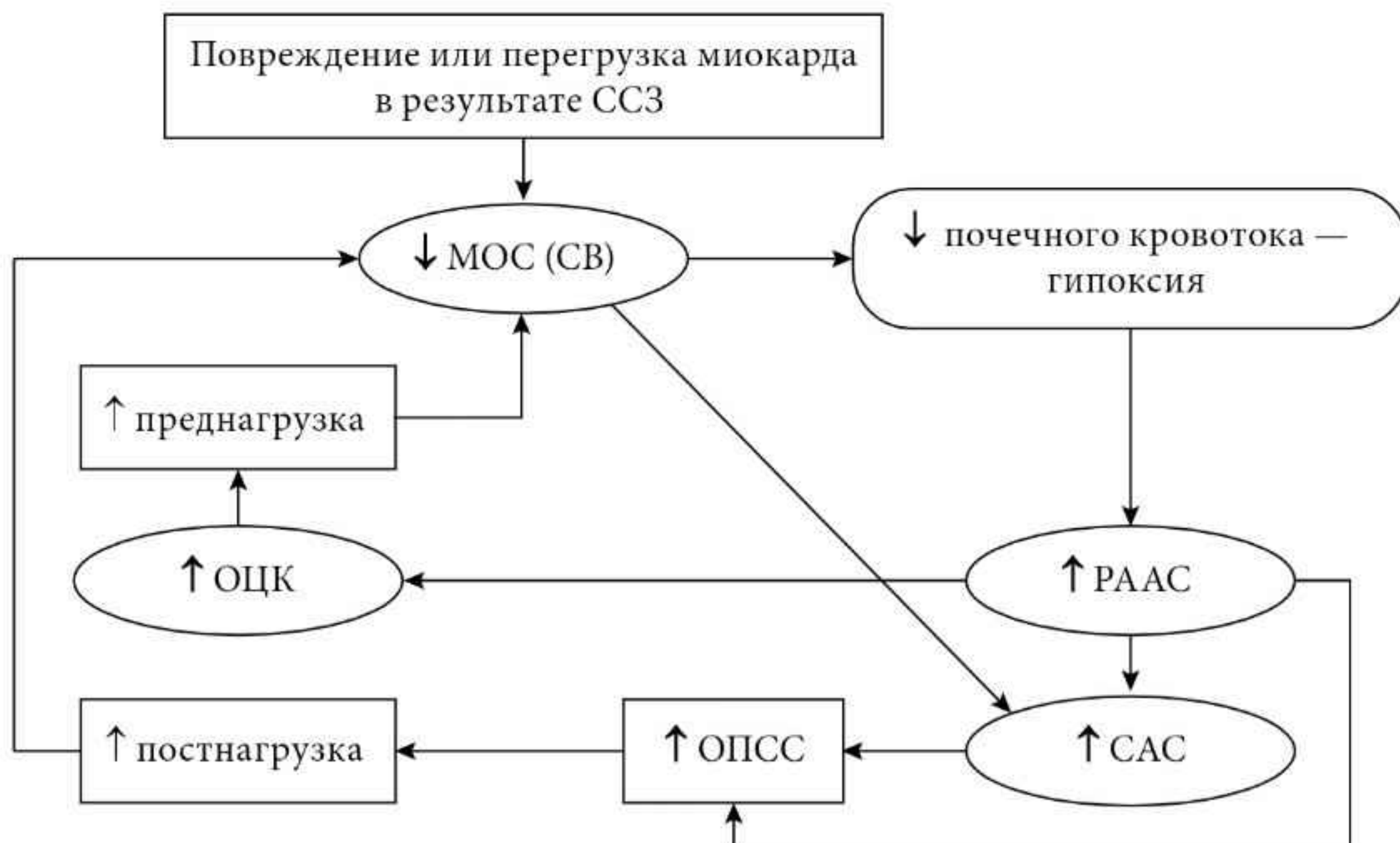


Рис. 2.1. Патогенез хронической сердечной недостаточности:

МОС — минутный объем сердца; СВ — сердечный выброс; САС — симпатoadренaловaя система; ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов; ОЦК — объем циркулирующей крови; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновaя система

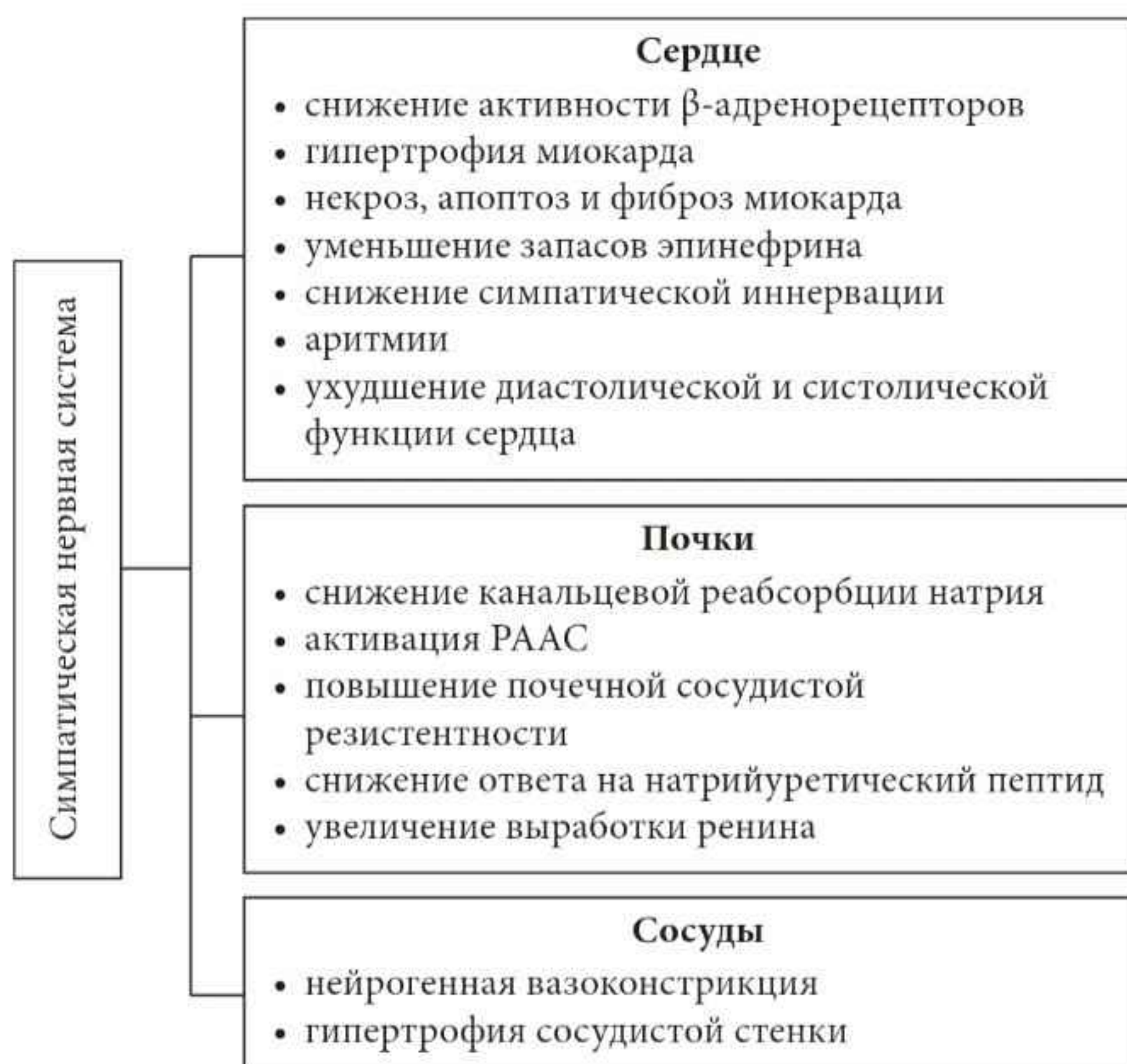


Рис. 2.2. Роль симпатической системы в патогенезе сердечной недостаточности

ненной ФВ (50% и более) (СНсФВ). Средний показатель сохраненной сократительной функции ЛЖ рассматривается, когда ФВ ЛЖ выше 45% в покое, вместе с тем необходимо оценивать клинические симптомы заболевания, и ХСН бывает с низким или высоким сердечным выбросом (СВ). Следует помнить, что высокий СВ встречается при ряде заболеваний (тиреотоксикоз, анемия и др.), не имеющих прямого отношения к повреждению миокарда.

Таблица 2.3

Классификация сердечной недостаточности, предложенная Нью-Йоркской ассоциацией кардиологов и рекомендованная ВОЗ (NYHA, 1964)

Функциональный класс	Клиническая характеристика
I (ФК I)	Пациенты с заболеванием сердца, не приводящим к ограничению физической активности. Обычная физическая активность не вызывает ни усталости, ни сердцебиения, ни одышки
II (ФК II)	Пациенты с заболеванием сердца, которое вызывает небольшое ограничение физической активности. В покое пациенты чувствуют себя хорошо. Обычная физическая нагрузка вызывает чрезмерную усталость, сердцебиение, одышку или стенокардию
III (ФК III)	Пациенты с заболеванием сердца, которое вызывает значительное ограничение физической активности. В покое пациенты чувствуют себя хорошо. Небольшая физическая нагрузка вызывает появление усталости, сердцебиения, одышки или стенокардии
IV (ФК IV)	Пациенты с заболеванием сердца, из-за которого они не могут выполнять даже минимальную физическую нагрузку. Усталость, сердцебиение, одышка и приступы стенокардии наблюдаются в покое, при любой нагрузке эти симптомы усиливаются

В 1935 г. *Н.Д. Стражеско* и *В.Х. Василенко* была предложена классификация ХСН по стадиям, отражающая изменения в миокарде.

- *I стадия.* Начальная стадия поражения сердца. Гемодинамика не нарушена. Скрытая СН, появляющаяся только при физической нагрузке (одышка, сердцебиение, чрезмерная утомляемость). Бессимптомная дисфункция ЛЖ.

- *IIA стадия.* Клинически выраженная стадия поражения сердца. Нарушения гемодинамики в одном из кругов кровообращения, выраженные умеренно. Адаптивное ремоделирование сердца и сосудов.
- *IIB стадия.* Тяжелая стадия поражения сердца. Выраженные изменения гемодинамики в обоих кругах кровообращения. Дезадаптивное ремоделирование сердца и сосудов.
- *III стадия.* Конечная стадия поражения сердца. Выраженные изменения гемодинамики и тяжелые (необратимые) структурные изменения органов — 10 мишеней (сердца, легких, сосудов, головного мозга, почек). Финальная стадия ремоделирования органов. Полная утрата трудоспособности.

Наиболее удобна для оценки эффективности фармакотерапии указанная ниже классификация, которая отражает степень функциональных расстройств при заболевании (табл. 2.3).

2.2. ФАРМАКОТЕРАПИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Стратегия фармакотерапии СН направлена:

- 1) на предотвращение развития симптомов ХСН (для I стадии);
- 2) устранение симптомов ХСН (для стадий IIA–III);
- 3) замедление прогрессирования состояния, защита сердца и другие органы-мишени (мозг, почки, сосуды) (для стадий I–III);
- 4) улучшение качества жизни (для стадий IIA–III);
- 5) уменьшение госпитализаций (и расходов) (для стадий I–III);
- 6) улучшение прогноза (для стадий I–III).

Все это напрямую определяется патогенетической лекарственной терапией. Однако наряду с комплексной медикаментозной терапией пациенты должны соблюдать определенную диету и режим физических нагрузок. Если необходимо, применяют хирургические методы устранения причин заболевания в комплексе с фармакотерапией данной патологии и сопутствующих заболеваний.



Рис. 2.3. Лечение острой сердечной недостаточности

Алгоритм лечения острой сердечной недостаточности представлен на рис. 2.3.

Все лекарственные средства для лечения ХСН и сниженной ФВ ЛЖ, которые представлены в табл. 2.4, можно разделить на две основные группы соответственно степени доказанности:

- 1) ЛС, доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости именно при ХСН;
- 2) ЛС, не доказавшие влияния на прогноз при ХСН, но улучшающие симптоматику в определенных клинических ситуациях.

Таблица 2.4

Классификация средств, применяемых при сердечной недостаточности

Группа	Препараты
Хроническая сердечная недостаточность	
Рекомендованные препараты, доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости	
<i>Антагонисты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы</i>	
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)	<ul style="list-style-type: none"> • Каптоприл • Эналаприл • Лизиноприл • Рамиприл • Трандолаприл
Блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА)	<ul style="list-style-type: none"> • Кандесартан • Валсартан
<i>Антагонисты симпатoadреналовой системы</i>	
1. Бета-адреноблокаторы (БАБ)	<ul style="list-style-type: none"> • Метопролола сукцинат (CR/XL) • Бисопролол • Небиволол
2. Альфа- и β-адреноблокаторы	<ul style="list-style-type: none"> • Карведилол
<i>Диуретики</i>	
Петлевые	<ul style="list-style-type: none"> • Фуросемид • Буметанид • Торасемид
Тиазидные и тиазидоподобные	<ul style="list-style-type: none"> • Гидрохлортиазид • Индапамид
Калийсберегающие	<ul style="list-style-type: none"> • Эплеренон • Спиринолактон • Амилорид • Триамтерен

Продолжение ↗

Окончание табл. 2.4

Группа	Препараты
Ингибитор I_f -каналов	• Ивабрадин
Ингибитор неприлизина	• Сакубитрил
Ингибиторы рецепторов ангиотензина-неприлизина	• LCZ696, вещество, которое состоит из фрагментов валсартана и сакубитрила
Жирные кислоты	• Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты
Кардиотоники — сердечные гликозиды	• Дигоксин
Антикоагулянты	
Оральные антикоагулянты	• Антагонисты витамина К • Апиксабан, ривароксабан
Прямые антикоагулянты	• Гепарин, эноксапарин
Лекарственные средства, не доказавшие влияния на прогноз при ХСН, симптоматически действующие	
Антиаритмики III класса	• Амиодарон, соталол
Блокаторы кальциевых каналов	• Амлодипин, фелодипин
Препараты железа (в/в)	• Карбоксимальтоза железа
Статины	• Аторвастатин, розувастатин
Антиагреганты	• Ацетилсалициловая кислота (аспирин)
Цитопротекторы	• Триметазидин МВ
Периферические вазодилататоры	• Нитраты ± гидралазин
Острая сердечная недостаточность	
Подача кислорода	• O_2
Пеногасители	• Спиртовой раствор антифомсилана
Диуретики	
Петлевые	• Фуросемид
Кардиотоники	
1. Сердечные гликозиды 2. Бета-адреномиметики 3. Ингибиторы фосфодиэстеразы 4. Сенситайзеры кальция 5. Альфа-, β -адреномиметики	1. Дигоксин 2. Допамин, добутамин 3. Милринон 4. Левосимендан 5. Адреналин
Анальгетики	
Наркотические	• Морфин • Омнопон
Вазодилататоры	
Нитраты	• Глицеролтринитрат • Изосорбида динитрат • Гидралазин/изосорбида динитрат

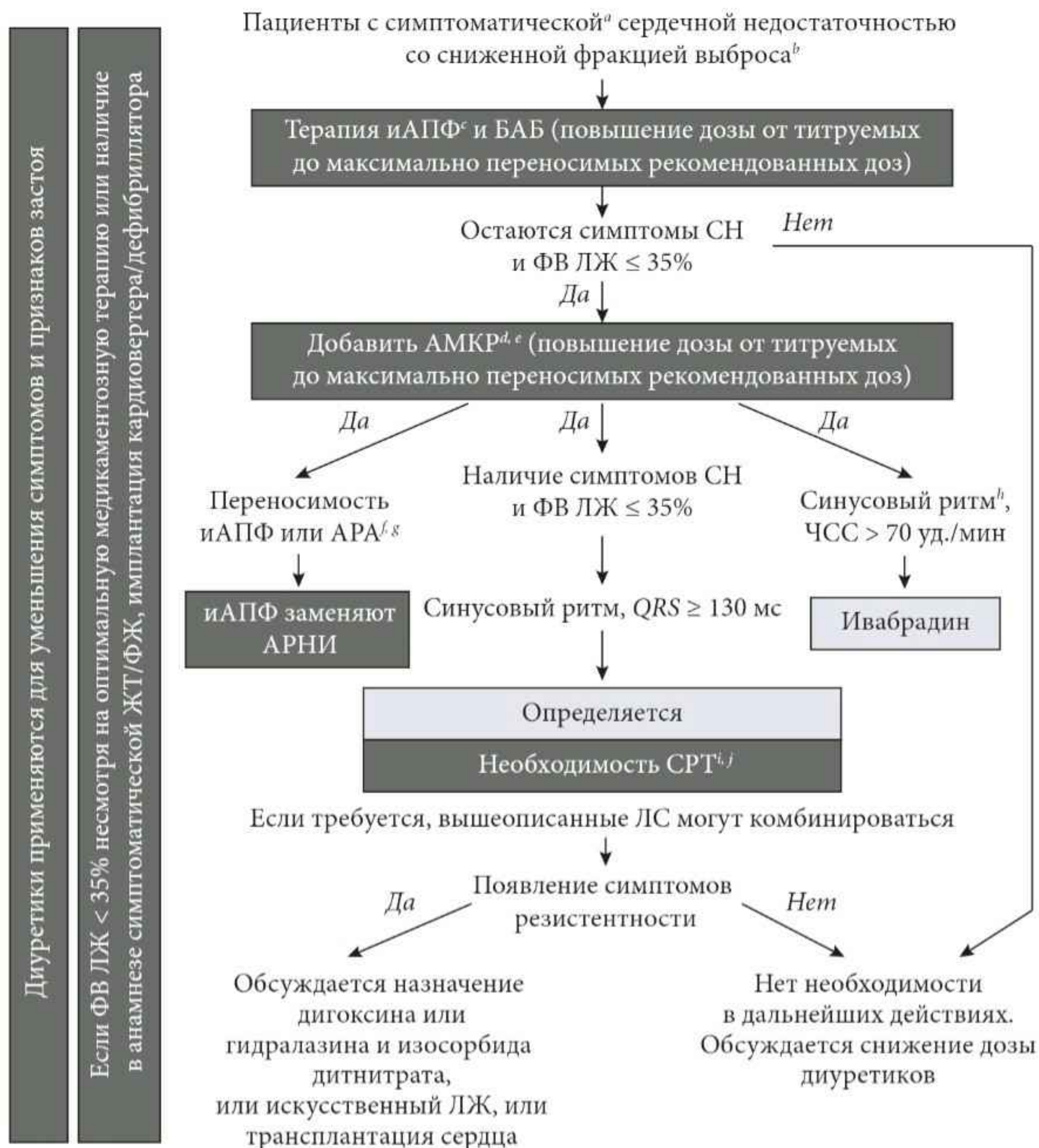


Схема 2.1. Терапевтический алгоритм для пациента с симптоматической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса

Примечание: темным закрашен I класс рекомендаций; светлым — IIa класс рекомендаций.

a — симптоматика II–IV класса по NYHA; *b* — СНнФВ = ФВ ЛЖ 250 пг/мл или NT-proBNP > 500 пг/мл у мужчин и 750 пг/мл у женщин; *f* — при повышенном уровне NP в плазме (BNP ≥ 150 пг/мл или NT-proBNP ≥ 600 пг/мл, или при госпитализации по поводу СН за последние 12 месяцев BNP ≥ 100 пг/мл или NT-proBNP ≥ 400 пг/мл); *g* — в дозировке, эквивалентной эналаприлу 10 мг 2 раза в день; *h* — при госпитализации по поводу СН в течение предыдущего года; *i* — СРТ рекомендуется, если комплекс QRS ≥ 130 мс и БПНПГ (при синусовом ритме); *j* — СРТ может быть рассмотрена, если QRS ≥ 130 мс без БПНПГ (при синусовом ритме) или у пациентов с ФП, обеспечивая стратегию бивентрикулярного захвата (индивидуализированный подход)

На схеме 2.1 представлен терапевтический алгоритм для пациента с симптоматической сердечной недостаточностью, со сниженной фракцией выброса в соответствии с действующими рекомендациями Европейского общества кардиологов.

2.2.1. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)

В настоящее время выделяют три класса препаратов.

- **Класс 1** — липофильные соединения — являются активными веществами: *каптоприл, алацеприл, альтиоприл*.
- **Класс 2** — липофильные пролекарства — после всасывания из ЖКТ гидролизуются в активные метаболиты: *эналаприл, квинаприл, цилазаприл, беназеприл, периндоприл, фозиноприл, моэксиприл, рамиприл, спираприл, трандолаприл*.
- **Класс 3** — неметаболизирующиеся гидрофильные лекарства — циркулируют вне связи с белками. Выводятся в неизмененном виде: *лизиноприл, либензаприл, церонаприл*.

Механизм действия, фармакодинамические и фармакокинетические свойства. Для пациентов с ХСН и АПФ служат высокоэффективными препаратами, предотвращающими развитие диастолической дисфункции ЛЖ и прогрессирование снижения сократительной способности миокарда, снижения сердечного выброса, что профилактирует декомпенсацию ЛЖ и снижает смертность пациентов. Высокая эффективность этого класса подтверждена высокой степенью доказательности результатов, полученных в мировых клинических рандомизированных исследованиях, и напрямую связана со способностью класса влиять на основные патогенетические звенья развития данной патологии.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, инактивируя его действие, нарушают синтез ангиотензина II из ангиотензина I и вызывают антигипертензивный эффект (артериальная и венозная вазодилатация приводят к снижению общего периферического сопротивления, как постнагрузки, так и преднагрузки), кардиопротективный и вазопротективный эффекты (снижение пролиферации и гипертрофии стенки миокарда и эндотелия сосудов и даже регресс уже гипертрофированного мио-

карда), ренопротективный эффект — вазодилатация почечных артерий и увеличение кровотока в почках, возможна гиперреинемия; уменьшение проницаемости клубочкового фильтра за счет сокращения мезангиальных клеток, торможение миграции макрофагов в почечных клубочках, нейрогуморальные эффекты выражаются в уменьшении образования АТ II, уменьшении синтеза и секреции альдостерона, снижении активности САС, повышении тонуса блуждающего нерва, нормализации барорефлекторных механизмов, активации калликреин-кининовой системы (накопление брадикинина), повышении высвобождения оксида азота, простаглицлина и простаглицлина Е2 в головном мозге, сосудистой стенке, почках. Препараты также обладают способностью повышать фибринолитическую активность крови и уменьшать секрецию эндотелина-1, повышать концентрацию предсердного натрийуретического фактора в крови и миокарде. Обладают метаболической нейтральностью, что позволяет их применять у пациентов с сахарным диабетом и ХСН.

Таким образом, доказано, что применение иАПФ, нормализующих патологически высокую активность РААС при СН, — наиболее обоснованный способ лечения СН. Согласно данным рандомизированных клинических исследований, наиболее значимы при ХСН каптоприл, эналаприл, лизиноприл, рамиприл и трандолаприл. Данные препараты успешно применяются у пациентов с ишемической болезнью сердца и с артериальной гипертензией, которые служат одними из главных причин развития ХСН, особенно у пожилых пациентов. Таким образом, можно объяснить их высокую эффективность у лиц с ИБС и ХСН, АГ и ХСН. Препараты выраженно снижают смертность и заболеваемость пациентов с СНнФВ.

Следует отметить, что среди перечисленных препаратов наиболее быстро и короткодействующим является каптоприл, что объясняется его высокой липофильностью, а также тем, что препарат — активное соединение и может применяться орально, подъязычно и парентерально для быстрого воздействия на такой фактор риска СН, как высокое артериальное давление. Эналаприл также может применяться парентерально и имеет среднюю продолжительность действия, тем не менее уступает по скорости наступления эффекта и считается, как рамиприл и трандо-

лаприл, пролекарством с высокой липофильностью. Препараты-пролекарства, метаболизируясь в печени, образуют активные метаболиты, которые действуют в течение 12–24 ч, что делает их более комплаентными для пациентов. Они применяются однократно в сутки, как лизиноприл, рамиприл и трандолаприл. Однако лизиноприл не подвергается печеночной биотрансформации и выводится через почки в неизмененном виде. Рамиприл и трандолаприл выводятся печеночно-ренальным путем, вместе с тем около 60% трандолаприла элиминирует через печень, что делает его препаратом выбора при лечении лиц с ХСН с заболеваниями почек. Фармакокинетическая характеристика препаратов представлена в табл. 2.5.

Таблица 2.5

Фармакокинетические параметры иАПФ

Препарат	Путь введения	Влияние пищи	Биодоступность, %	$T_{1/2}$, ч	Метаболизм	Связь с белками плазмы, %	Выведение
Каптоприл	Орально, таб. 25–50 мг	За 1 ч до еды	14	2–3	Да	30	Почки
Эналаприл	Орально, таб. 5, 10, 20 мг, раствор для в/в введения	Не зависит	23	11	Да	50	Почки
Лизиноприл	Орально, таб. 5, 10, 20 мг	Не зависит	33	12–30	Нет	5	Почки
Рамиприл	Орально, таб. 2,5–5 мг	Прием пищи замедляет абсорбцию, но не влияет на полноту всасывания	55–65	13–17	Да	56	Почки/печень
Трандолаприл	Орально, таб. 2 мг	Не зависит	40–60	24	Да	80–94	Почки/печень

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью. При назначении препаратов необходимо проводить мониторинг функционального состояния почек: до назначения и через 1–2 недели после каждого увеличения дозы в течение 3–6 месяцев. В табл. 2.6 представлена схема дозирования иАПФ в зависимости от СКФ. Надо особенно внимательно оценивать работу почек при комбинации с другими препаратами, которые влияют на функцию почек, например антагонистами альдостерона или блокаторами ангиотензиновых рецепторов. В такие моменты, а также у больных, в анамнезе которых имеются почечная дисфункция и электролитные изменения, требуется снижение дозы препаратов в 2 раза от стартовой.

Таблица 2.6

Дозирование иАПФ при хронической сердечной недостаточности с коррекцией по СКФ

Препарат	Коррекция дозы (%) по СКФ (мл/мин/1,73 м ²)		
	> 50	10–50	< 10
Каптоприл	100	75	50
Эналаприл	100	75–100	50
Лизиноприл	100	50–75	25–50
Рамиприл	100	50–75	25–50
Трандолаприл	100	50–100	50
Фозиноприл	100	100	75–100

Клиническое применение. Доказано, что иАПФ положительно влияют на кратко- и долгосрочные цели при лечении больных СН. А именно: улучшают клиническое состояние, качество жизни, снижают заболеваемость и замедляют прогрессирование болезни и улучшают прогноз больных с ХСН. В соответствии с данными характеристиками, а также способностью класса предотвращать госпитализации и снижать смертность были выделены и рекомендованы следующие препараты, режим дозирования которых указан в табл. 2.7.

Следует отметить, что иАПФ можно назначать при уровне систолического АД выше 90 мм рт. ст., и эти препараты эффективны при всех стадиях ЛЖСН. Оправданно раннее начало

лечение препаратами у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, с признаками систолической дисфункции ЛЖ, что профилактирует прогрессирование и развитие СНнФВ. Назначать рекомендуется все иАПФ с маленьких доз, с последующим титрованием (1 раз в 2–3 дня, а при системной гипотонии — 1 раз в неделю) до средних терапевтических доз, так как максимальная эффективность препаратов установлена при приеме целевой дозы. Но если отмечается гипотония на фоне инфаркта миокарда с признаками СН, то дозу рамиприла и трандолаприла снижают в 2 раза от стартовой, и при необходимости отменяют диуретик, если лечение было комбинированным. Доказано, что класс иАПФ снижает частоту госпитализаций по поводу СН и смертность у данной категории пациентов.

Таблица 2.7

Режим дозирования иАПФ

Препарат	Начальная доза	Целевая доза
Каптоприл	6,25 мг 3 раза в сутки	50 мг 3 раза в сутки
Эналаприл	2,5 мг 2 раза в сутки	20 мг 2 раза в сутки
Лизиноприл	2,5–5 мг/сут	20–35 мг/сут
Рамиприл	2,5 мг/сут	10 мг/сут
Трандолаприл	0,5 мг/сут	4 мг/сут
Фозиноприл	5 мг/сут	10–20 мг/сут

Противопоказания. Все иАПФ противопоказаны:

- при систолическом давлении менее 90 мм рт. ст.;
- беременности;
- у лактирующих женщин;
- гиперкалиемии;
- гиповолемии;
- непереносимости;
- ангионевротическом отеке в анамнезе, связанном с приемом иАПФ, а также наследственным или идиопатическим отеком;
- двустороннем стенозе почечных артерий;
- выраженной почечной недостаточности.

Побочные эффекты. В целом класс имеет удовлетворительный профиль переносимости. Спектр побочных реакций имеет схожий характер. Среди наиболее часто регистрируемых нежелательных реакций встречается:

- гипотензия;
- гиперкалиемия;
- загрудинная боль;
- тахиаритмии;
- протеинурия ($> 10\%$);
- более редко препараты вызывают аллергические реакции, связанные с накоплением брадикинина, в виде кожных высыпаний, зуда, ангионевротического отека и сухого кашля (1–10%).

Чаще риск развития нежелательных реакций в виде повышения печеночных ферментов может вызывать трандолаприл, рамиприл, реже эналаприл, а нарушения функции почек могут наблюдаться на фоне приема каптоприла, эналаприла и лизиноприла.

Лекарственные взаимодействия. Гипотензия делает их применение невозможным с алискиреном, ингибитором неприлизина (сакубитрил/валсартан), а также заставляет с осторожностью назначать с β -адреноблокаторами, с блокаторами ангиотензиновых рецепторов, вазодилататорами.

Возможный риск развития гиперкалиемии и острой почечной недостаточности ограничивает их применение с БАР, калийсберегающими диуретиками. Нежелательно использовать препараты с солями лития (повышение концентрации иАПФ) и у пациентов с билиарным циррозом и печеночной недостаточностью. Но чаще риск развития нежелательных реакций в виде повышения печеночных ферментов может вызывать трандолаприл, рамиприл, реже эналаприл, а нарушения функции почек могут наблюдаться на фоне приема каптоприла, эналаприла и лизиноприла.

При применении с нестероидными противовоспалительными препаратами эффект этих средств может снижаться из-за возможной НПВС-индуцированной задержки натрия и воды (табл. 2.8).

Таблица 2.8

**Клинически значимые взаимодействия иАПФ с другими
лекарственными средствами**

Препарат	Эффект
Гипотензивные: диуретики, БАБ, метилдопа, антагонисты кальция, вазодилататоры	Риск развития гипотензии
Калийсберегающие диуретики, калийсодержащие соли	Риск развития гиперкалиемии
Препараты лития	иАПФ снижают выведение лития почками
Гипогликемические средства (инсулин, гипогликемические средства для приема внутрь)	Усиление гипогликемического эффекта
Ингибиторы ДПП-IV (ситаглиптин, саксаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин)	Увеличение риска развития ангионевротического отека
Некоторые анестезирующие ЛС, трициклические антидепрессанты, нейролептики	Снижение АД
НПВС	Ослабление антигипертензивного эффекта иАПФ
Алискирен, БРА	Повышение риска развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии, нарушений функции почек

Беременные и лактирующие женщины. иАПФ противопоказаны к приему у беременных и лактирующих женщин, особенно во II и III семестрах, и относятся по классификации FDA к группе D риска: каптоприл, эналаприл, рамиприл, фозиноприл, трандолаприл, периндоприл, лизиноприл, когда их применение оправдано только жизненными показаниями. Однако есть данные и о развитии нарушений у плода в I семестре, например на прием трандолаприла, а каптоприл и эналаприл также имеют категорию C риска (могут быть применены, если польза от их использования превышает потенциальный риск развития нарушений у плода) во II и III семестрах. Препараты вызывали гипотонию, гиперкалиемию, олигурию и анурию у плода, нарушение функции почек, а также снижение объема амниотической жид-

кости с последующей гибелью плода и дефекты развития строения плода у животных. Патогенез развития данных отклонений связан с тем, что образование мочи у плода начинается в конце I триместра. иАПФ уменьшают тонус стенки сосудов, что приводит к снижению мочеобразования и как следствие возникновению олигогидрамниона, так как после 16-й недели беременности моча плода служит основным источником амниотической жидкости. Отмечается дисгинезия почечных канальцев, связанная с гипоксией. Развитие гипоплазии костей черепа, вероятно, связано со сниженным кровоснабжением и повышенным давлением на череп, обусловленным олигогидрамнионом.

При необходимости применения иАПФ в период грудного вскармливания пациентка должна прекратить кормление грудью.

Педиатрические пациенты. иАПФ являются препаратами первой линии в лечении ХСН. Данная группа препаратов показана всем больным и на всех стадиях недостаточности кровообращения, в том числе у детей с ХСН с сохраненной сократительной функцией миокарда, для уменьшения симптоматики, улучшения качества жизни и повышения выживаемости больных. Принципы дозирования иАПФ у детей представлены в табл. 2.9.

Подбор терапии проводится в условиях специализированного стационара на фоне контроля АД.

Таблица 2.9

Средние дозы иАПФ для лечения хронической сердечной недостаточности у детей

Препарат	Возрастная группа	Начальная доза	Терапевтическая доза
Каптоприл*	Дети	0,2 мг/кг/24 ч в 3 приема	1,0 мг/кг/24 ч в 3 приема
	Подростки	0,1 мг/кг/24 ч в 3 приема	1,0 мг/кг/24 ч в 3 приема
Эналаприл*	Подростки с 14 лет	1,25 мг/24 ч в 2 приема	10–20 мг/24 ч в 2 приема

* Применение препарата у детей *off label* — вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний, с разрешения локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия законного представителя и ребенка в возрасте старше 14 лет.

Пожилые пациенты. В группе пожилых пациентов с клинически нормальной функцией печени и почек не отмечено разницы в фармакокинетике препаратов по сравнению с молодыми пациентами, поэтому начинают применять стартовые дозы с последующим титрованием. У пациентов с ХСН с имеющимися заболеваниями печени и почек требуется проводить лечение под тщательным контролем ферментов печени и клиренса креатинина.

2.2.2. Блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА)

Выделяют:

- пролекарства: *лозартан, кандесартан, тазосартан*
- активные лекарственные вещества: *валсартан, ирбесартан, эпросартан.*

Механизм действия, фармакодинамические и фармакокинетические свойства. Блокаторы AT-1-рецепторов — антагонисты РААС и фармакодинамически вызывают подобные иАПФ эффекты, однако в отличие от иАПФ независимо от путей и количества синтезируемого АII вызывают более полную блокаду данной системы. Блокируя рецепторы, препараты устраняют AT-1-эффекты АII, что сопровождается развитием эффектов, опосредуемых через стимуляцию AT-2-рецепторов ангиотензином II. Следует отметить, что несмотря на отличный механизм действия класс не превосходит иАПФ по эффективности развития антигипертензивного, антиишемического, кардио- и ренопротективного действия, вместе с тем блокаторы AT-1-рецепторов не повышают концентрацию брадикинина, так как не влияют на ангиотензинпревращающий фермент, гидролизующий его. Это положительно сказывается на переносимости препаратов. Выраженность клинического эффекта напрямую зависит от аффинности и силы связывания с рецептором. Надо отметить, что кандесартан и валсартан считаются неконкурентными по сравнению с лозартаном блокаторами рецепторов и при этом имеют более высокую селективность действия по отношению к AT-1-рецепторам соответственно: кандесартан — 10 000, валсартан — 20 000, лозартан — 1000. Степень диссоциации этих препаратов также выше, что определяет более длительное дей-

ствие кандесартана и валсартана по сравнению с лозартаном. Препараты после приема внутрь быстро и практически полностью — на 95% — всасываются в тонком кишечнике, попадают в печень, где и метаболизируются. Наибольшее практическое значение имеет печеночный метаболизм и путь элиминации препаратов. Валсартан в отличие от кандесартана и лозартана — активное соединение и, подвергаясь печеночной пресистемной элиминации изоферментом семейства цитохрома P450 CYP2C8, частично инактивируется. Кандесартан и лозартан имеют более высокую аффинность к изоферментам печени CYP2C9, что может приводить под его действием к образованию длительно действующих метаболитов. Лозартан — самый короткодействующий препарат среди описываемых средств. У носителей «медленного» аллеля этих изоферментов отмечается увеличение биодоступности и длительности действия препаратов в плазме крови, особенно у лозартана. Препараты элиминируют почечно-печеночным путем. Фармакокинетические особенности описаны в табл. 2.10.

Таблица 2.10

Фармакокинетические параметры БРА

Препарат	Путь введения	Влияние пищи	Биодоступность, %	$T_{1/2}$, ч	Метаболизм	Выведение почки/печень	Доза, мг
Кандесартан	Орально: таб. по 4, 8, 16 и 32 мг	Нет	14	9	Да	34/66	8–16
Валсартан	Орально: таб. по 40, 80, 160 и 320 мг; раствор 4 мг/мл	Да — 48%	23	6–9	Нет	30/70	80–320
Лозартан	Орально: 25, 50 и 100 мг	Нет	33	1,5–21,5	Да	35/65	50–100

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью. Учитывая преимущественную печеночную элиминацию препаратов, данные лекарственные средства могут назначаться без корректировки доз у пациентов с заболеваниями почек. При нарушении функции печени требуется снижение дозы лозартана и кандесартана вдвое, что определяется их особенностями пече-

ночной элиминации. Дозу валсартана корректировать не надо, но при снижении клиренса креатинина < 30 мл/мин нужно все-таки снижать стартовую дозу в 2 раза.

Показания. В настоящее время при лечении ХСН наиболее эффективными препаратами считаются *лозартан, валсартан и кандесартан*.

Блокаторы АТ-1-рецепторов рекомендованы в максимально переносимых дозах у больных ХСН I–IV ФК с ФВ ЛЖ $< 40\%$ только при непереносимости иАПФ. Препараты снижают количество госпитализаций и летальность у данной категории больных, вместе с тем у пациентов с сохраненной фракцией выброса ЛЖ не отмечалось значимого влияния на прогноз жизни. Среди БРА кандесартан оказался наиболее эффективным у больных с СНсФВ и с СНпФВ, снижая частоту госпитализаций, и рекомендован как препарат выбора, что, вероятно, связано с его выраженной активностью и длительностью взаимодействия с рецепторами.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к БРА;
- тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлда–Пью);
- беременность, период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы;
- одновременное применение с алискиренсодержащими средствами у пациентов с СД и/или у пациентов с нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/ $1,73$ м²);
- одновременный прием с иАПФ у пациентов с диабетической нефропатией (*валсартан*).

Побочные эффекты. Препараты имеют удовлетворительный профиль переносимости. Обладают сходным с иАПФ спектром нежелательных реакций и противопоказаны в тех же случаях, тем не менее лучшая переносимость связана с меньшим риском развития брадикининассоциированных эффектов. У 14% пациентов отмечены реакции на лозартан: слабость, анемия, гипогликемия, но чаще в сочетании с гипогликемическими средствами; в 12–13% была зарегистрирована загрудинная боль

и инфекция мочевыводящих путей, диспептические явления встречались у 2–15% больных; 3–11% пациентов, реагирующих сухим кашлем на иАПФ, также имели данную реакцию, но эти реакции не были характерными для пациентов с ХСН.

Нежелательные реакции в виде ангионевротического отека, гипотонии, головной боли, боли в спине, астении, гиперкалиемии и ухудшения почечной функции встречались редко. Валсартан у пациентов с ХСН вызывал головокружения (17%) и гипотонию (1–7%), отмечалась также азотемия — у 17%, гиперкалиемия (4–10%) и редкие подобные лозартану нежелательные эффекты у пациентов, не имеющих СН. Кандесартан статистически незначимо вызывал подобные реакции в виде диспепсии, повышения печеночных ферментов, гиперкалиемии, сыпи, ангионевротического отека, ринита, кашля, нейтропении.

Лекарственные взаимодействия. Все препараты противопоказаны, как иАПФ, при назначении алискирена, препарата лития и других перечисленных выше классов препаратов. Амiodарон и карбамазепин могут снижать концентрацию лозартана и кандесартана в крови, снижая их печеночный метаболизм.

Вопрос о совместном применении иАПФ и БРА у пациентов с ХСН достаточно сложный.

В настоящее время БРА можно назначать дополнительно к иАПФ в целях более высокой степени блокирования нейрогормонов, только если эффект от иАПФ ослабевает при длительной терапии. При этом данная комбинация может приводить к избыточному снижению давления, ухудшению функции почек и гиперкалиемии.

Дозирование. Режим дозирования указан в табл. 2.11.

Таблица 2.11

Режим дозирования блокаторов АТ-1-рецепторов

Препарат	Начальная доза	Целевая доза
Кандесартан	4–8 мг 1 раз в день	32 мг 1 раз в день
Валсартан	40 мг 2 раза в день	160 мг 2 раза в день
Лозартан	50 мг 1 раз в день	150 мг 1 раз в день

Препараты назначаются в стартовой дозе с последующим увеличением до целевой в течение 2 недель. Их доза должна

быть снижена в 2 раза, если отмечаются гипотензия или снижение клиренса креатинина менее 30 мл/мин. Могут применяться с иАПФ, некалийсберегающими диуретиками для блокады РААС у больных с клинически выраженной декомпенсацией.

Беременные и лактирующие женщины. Все блокаторы рецепторов к ангиотензину противопоказаны к приему у беременных и лактирующих женщин и относятся по классификации FDA к группе риска D.

При использовании во II и III триместрах беременности БРА II риск от их применения такой же, как при использовании иАПФ.

Неизвестно, проникает ли кандесартан в грудное молоко, но установлено, что он проникает в молоко лактирующих крыс. Неясно, выделяется ли валсартан с грудным молоком.

Опыта применения лозартана у кормящих женщин нет, и неизвестно, выделяется ли препарат в грудное молоко.

Во время лечения БРА грудное вскармливание надо прекратить.

Педиатрические пациенты. Препараты недостаточно изучены при применении у детей и подростков, однако лозартан и валсартан не рекомендованы у детей младше 6 лет с артериальной гипертонией, так как могут вызывать нарушение функции почек и тканевые нарушения. Кандесартан у новорожденных до 1 года не рекомендован, так как может нарушить формирование и рост почек. Препараты должны назначаться под контролем калия в крови (табл. 2.12).

Таблица 2.12

Принципы дозирования БРА II у детей с хронической сердечной недостаточностью

Препарат	Возраст, лет	Масса тела, кг	Начальная доза	Максимальная доза
Лозартан*	6–16	20–50	25 мг* 1 р./сут	50 мг* 1 р./сут
		> 50	50 мг* 1 р./сут	100 мг* 1 р./сут

* Применение препарата у детей *off label* — вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний, с разрешения локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия законного представителя и ребенка в возрасте старше 14 лет.

Дозирование БРА II проводится по тем же принципам, что и иАПФ: в условиях стационара с титрованием дозы раз в 2–4 недели под контролем функции почек и содержания ионов калия в сыворотке крови.

Пожилые пациенты

Лозартан: обычно нет необходимости в подборе дозы у пожилых пациентов. Рекомендуется начинать с дозы 25 мг/сут у пациентов старше 75 лет.

Валсартан: у пожилых пациентов коррекции дозы не требуется.

Кандесартан: пациентам пожилого возраста коррекции начальной дозы не требуется.

Подробную информацию о β -адреноблокаторах и ингибиторах I_f -каналов см. в гл. 1 «Лекарственные препараты для лечения стабильной ишемической болезни сердца», о диуретиках — в гл. 3 «Антигипертензивные средства».

2.2.3. Бета-адреноблокаторы

Обоснованием применения БАБ у пациентов с ХСН служит тот факт, что у данной категории больных САС находится в состоянии хронической гиперактивации, что определяет плохой прогноз у них. Гиперактивация САС приводит к повышению риска внезапной смерти и смерти от прогрессирования декомпенсации СН. Кроме САС, β -адреноблокаторы оказывают блокирующее действие на другие нейрогуморальные системы, участвующие в патогенезе развития ХСН: РААС, эндотелиновую систему, систему цитокинов. БАБ способны замедлять прогрессирование болезни, уменьшать количество госпитализаций и улучшать прогноз. Лекарственные препараты группы БАБ показаны всем больным ХСН II–IV ФК по NYHA с СНнФВ и СНпФВ, не имеющим противопоказаний.

К положительным свойствам БАБ при лечении ХСН относятся:

- уменьшение дисфункции и смерти кардиомиоцитов (некроз, апоптоз);
- уменьшение числа гибернированных кардиомиоцитов;

- при длительном применении улучшаются показатели гемодинамики из-за увеличения зон сокращающегося миокарда;
- повышение плотности и аффинности β -адренорецепторов, которые резко снижены у больных ХСН;
- уменьшение гипертрофии миокарда;
- снижение ЧСС (снижение ЧСС минимум на 15% от исходной величины характеризует правильное лечение БАБ больных ХСН);
- уменьшение степени ишемии миокарда в покое и при физической активности;
- уменьшение частоты желудочковых аритмий;
- снижает риск внезапной смерти, так как оказывает антифибрилляторное действие.

Основным негативным свойством БАБ в лечении ХСН считается их отрицательный инотропный эффект. В первые две недели приема БАБ сердечный выброс может снижаться, при этом клинические проявления ХСН могут несколько нарастать. Но затем вследствие урежения ЧСС и снижения потребления миокардом кислорода гибернированные кардиомиоциты восстанавливают свою сократимость и сердечный выброс нарастает.

Поэтому БАБ должны назначаться клинически стабильным пациентам в минимальных дозах и титроваться с увеличением дозы до максимально переносимых.

Лечение БАБ при ХСН должно начинаться с 1/8 терапевтической дозы. Дозы увеличиваются медленно (не чаще 1 раза в 2 недели, а при сомнительной переносимости и чрезмерном снижении АД — 1 раз в месяц) до достижения оптимальной (терапевтической). Оптимальная доза БАБ определяется индивидуально и зависит в первую очередь от степени снижения ЧСС (ЧСС должна снизиться до уровня < 70 уд./мин). Данный параметр определяет эффективность лечения. Дозы БАБ, которые оказывают влияние на течение заболевания, представлены в табл. 2.13.

При обострении ХСН на фоне приема БАБ необходимо попытаться оптимизировать другую терапию (диуретики, иАПФ или АРНИ, сердечные гликозиды), уменьшить дозу БАБ, при этом избегая его полной отмены. После стабилизации состояния терапия БАБ должна быть возобновлена, начиная с меньших доз.

Таблица 2.13

Дозы β -адреноблокаторов, рекомендованные для лечения больных ХСН

β -блокатор	Начальная доза	Целевая доза
Бисопролол	1,25 мг 1 раз в день	10 мг 1 раз в день
Карведилол ^a	3,125 мг 2 раза в день	25–50 мг 2 раза в день
Метопролола сукцинат (CR/XL)	12,5/25 мг 1 раз в день	200 мг 1 раз в день
Небиволол ^b	1,25 мг 1 раз в день	10 мг 1 раз в день

^a У пациентов, вес которых более 85 кг, максимальная доза 50 мг 2 раза в день.

^b Указанное лечение не показало снижения кардиоваскулярной и общей смертности у пациентов с СН или после ОИМ (не ухудшало эффективность проводимого лечения).

2.2.4. Сакубитрил/валсартан

Механизм действия. Патофизиология сердечной недостаточности включает дезадаптивный ответ, во время которого активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Активация РААС приводит к сужению сосудов, гипертензии, повышению уровня альдостерона, повышению тонуса симпатической системы и в конечном итоге к ремоделированию миокарда и прогрессированию заболевания. Блокируя РААС, иАПФ или БРА играют важную роль в снижении заболеваемости и смертности от сердечной недостаточности.

Одновременно с этим активируется натрийуретическая пептидная система, следовательно, повышается уровень BNP и NT-proBNP, который наблюдается при обострении сердечной недостаточности. Это компенсаторный механизм, который приводит к расширению сосудов, натрийурезу и диурезу, снижению артериального давления, снижению симпатического тонуса и уровня альдостерона. Натрийуретическая пептидная система действует антагонистично к РААС и оказывает благоприятное влияние на патогенез сердечной недостаточности. Натрийуретические пептиды расщепляются ферментом, называемым *неприлизин*. Неприлизин также отвечает за расщепление других веществ, включая брадикинин и ангиотензин II.

Сакубитрил/валсартан — комбинированный продукт. Сакубитрил — пролекарство, которое после активации действует как ингибитор неприлизина, таким образом предотвращая расщепление натрийуретических пептидов. Это приводит к увеличению продолжительности их благоприятного воздействия (рис. 2.4).

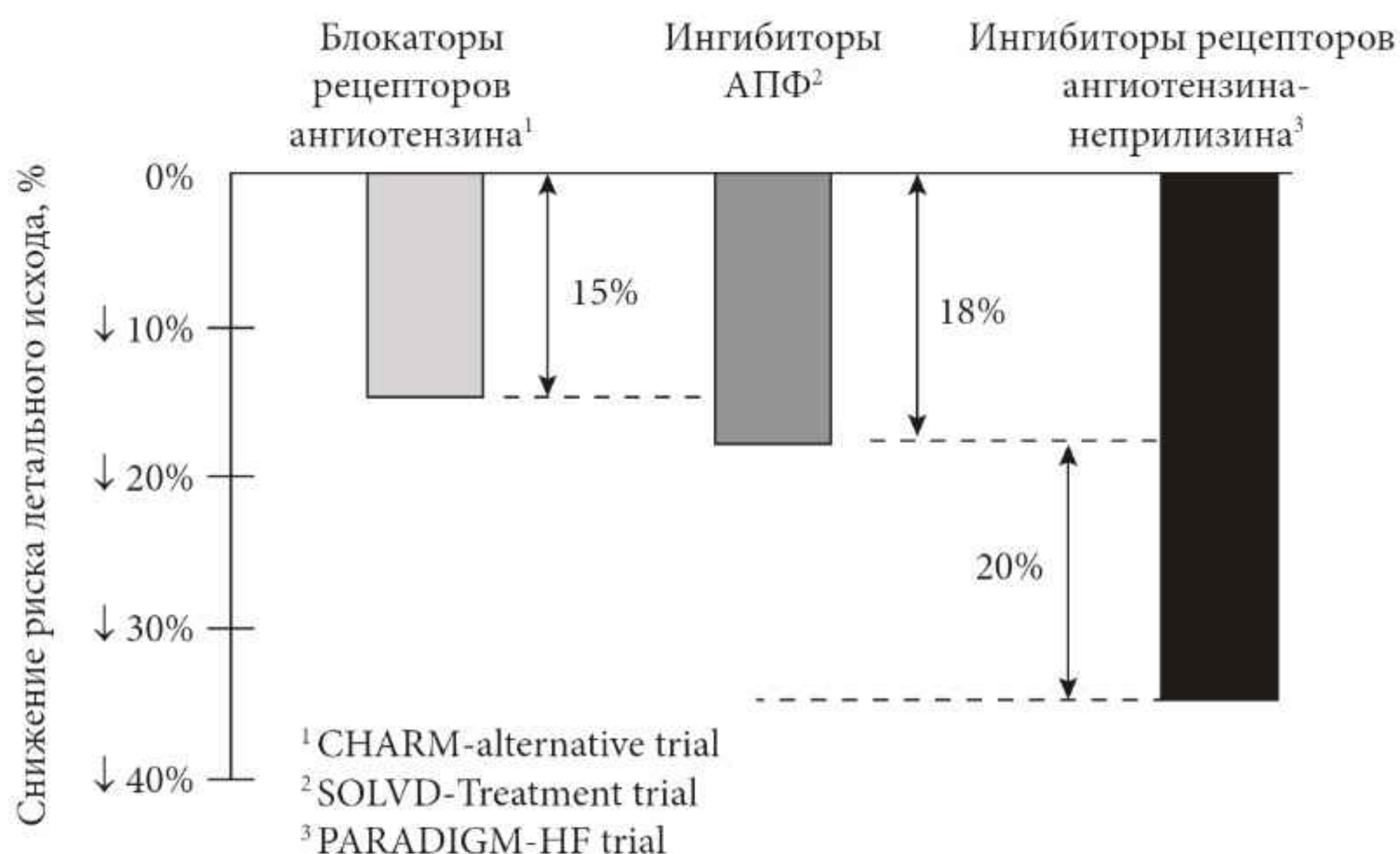


Рис. 2.4. Комбинации сакубитрила/валсартана у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, статистически достоверно снижался риск летального исхода по причине сердечно-сосудистой патологии

Валсартан — блокатор рецепторов ангиотензина II, воздействует на РААС. Поскольку неприлизин разрушает ангиотензин II, ингибирование неприлизина приводит к накоплению ангиотензина II. По этой причине ингибитор неприлизина нельзя использовать в монотерапии, его всегда следует сочетать с БРА, чтобы блокировать эффект избытка ангиотензина II.

Другим важным веществом, которое расщепляет неприлизин, считается брадикинин. Ингибирование неприлизина приводит к накоплению брадикинина. Следовательно, сакубитрил не может применяться совместно с иАПФ из-за высокого риска развития ангионевротического отека. На практике при переходе с иАПФ на сакубитрил/валсартан пациент должен пройти

36-часовой период вымывания, чтобы снизить риск развития ангионевротического отека.

Фармакодинамические эффекты ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторов (АРНИ):

- вазодилатация;
- увеличение натрийуреза и диуреза;
- снижение АД;
- снижение тонуса симпатoadреналовой системы;
- снижение выработки ренина/альдостерона;
- снижение уровня вазопрессина;
- подавление фиброза;
- уменьшение гипертрофии миокарда.

После приема внутрь комплекс сакубитрил/валсартан диссоциирует на валсартан и сакубитрил, который далее превращается эстеразами в активный ингибитор неприлизина LBQ657. Основные фармакокинетические характеристика препарата представлены в табл. 2.14.

Таблица 2.14

Фармакокинетические параметры сакубитрила/валсартана

Дозировка, мг	50 (25,7 + 24,3) 100 (51,4 + 48,6) 200 (102,8 + 97,2)
Прием пищи	Не зависит
Биодоступность	Абс. биодоступность сакубитрила и валсартана после приема внутрь составляет > 60% и 23% соответственно
T _{1/2}	Сакубитрил — 1,43 ч; LBQ657 — 11,48 ч; валсартан — 9,90 ч
Метаболизм	Сакубитрил под действием ферментов превращается в метаболит LBQ657. Валсартан метаболизируется в незначительной степени (в виде метаболитов обнаруживается 20% от введенной дозы)
Выведение	После приема внутрь 52–68% сакубитрила (в виде метаболита LBQ657) и около 13% валсартана и его метаболитов выводится почками; 37–48% сакубитрила (в виде метаболита LBQ657) и 86% валсартана и его метаболитов выводится через кишечник

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью. У пациентов с нарушениями функции почек легкой и умеренной степени тяжести площадь под кривой «концентрация–вре-

мя» была в 2 раза выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. У пациентов с $\text{pСКФ} < 30$ мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела АУС для LVQ657 увеличивалась в 2,7 раза. У пациентов с нарушениями функции почек легкой и умеренной степени тяжести корректировать дозу препарата не требуется. Сведений о применении сакубитрила/валсартана у пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени тяжести недостаточно, поэтому у данной категории пациентов рекомендуется соблюдать осторожность.

У пациентов с нарушениями функции печени легкой и умеренной степени экспозиция сакубитрила, LVQ657 и валсартана увеличивалась, но корректировать дозу комплекса сакубитрил/валсартан у них не требуется.

Изучение применения комплекса сакубитрил/валсартан у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени не проводилось, препарат не рекомендован для этой категории пациентов.

Показания. Данный комбинированный препарат применяется у пациентов с ХСН (II–IV ФК по классификации NYHA) с систолической дисфункцией для снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности.

Комплекс сакубитрил/валсартан рекомендован:

- пациентам с ХСН II–III ФК с систолической дисфункцией, без декомпенсации, требующей внутривенного введения диуретиков или удвоения дозы пероральных диуретиков и с САД > 100 мм рт. ст., при переносимости иАПФ (или АРА) (IB);
- пациентам с клинически выраженной ХСН II–III ФК, имеющим нестабильное состояние, которым требуется активная диуретическая терапия, и с САД менее 100 мм рт. ст. показана терапия иАПФ. Однако любой пациент с СНнФВ и СНпФВ после стабилизации состояния должен быть переведен на комплекс сакубитрил/валсартан для дополнительного снижения риска смертности и обострения ХСН.

Противопоказания. Комплекс сакубитрил/валсартан противопоказан:

- при повышенной чувствительности к сакубитрилу или к валсартану;
- одновременном применении с иАПФ, а также в течение 36 ч после отмены иАПФ;
- наличии ангионевротического отека в анамнезе на фоне терапии иАПФ или АРА II;
- одновременном приеме с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или у лиц с умеренным или тяжелым нарушением функции почек ($\text{pСКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ площади поверхности тела);
- нарушении функции печени тяжелой степени, билиарном циррозе и холестазах;
- одновременном использовании с другими препаратами, содержащими АРА II;
- беременности, планировании беременности и в период лактации.

Препарат не рекомендован детям до 18 лет.

Нежелательные эффекты. Наиболее часто встречающиеся нежелательные реакции:

- выраженное снижение артериального давления;
- гиперкалиемия;
- нарушение функции почек;
- кашель;
- ангионевротический отек.

В исследовании PARADIGM-HF, сравнивавшем сакубитрил/валсартан с эналаприлом по 10 мг два раза в день, сакубитрил/валсартан ассоциировался с более высокой частотой гипотонии и симптоматической гипотонии. Сакубитрил/валсартан ассоциировался с более низким риском повышения уровня сывороточного калия или креатинина и более низким риском кашля по сравнению с эналаприлом. У большего количества пациентов был выявлен ангионевротический отек в группе сакубитрил/валсартан по сравнению с пациентами, принимавшими эналаприл, правда, эти отличия не были статистически значимыми.

Лекарственные взаимодействия. Применение комплекса сакубитрил/валсартан возможно не раньше чем через 36 ч после отмены **иАПФ**. Это связано с тем, что одновременное приме-

нение этих препаратов может способствовать развитию ангионевротического отека.

Комплекс сакубитрил/валсартан не следует одновременно применять с **алискиреном** у пациентов с сахарным диабетом и у пациентов с нарушением функции почек (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела).

Совместное использование сакубитрила/валсартана с **ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы** может привести к увеличению системной экспозиции статинов. Это связано с тем, что сакубитрил подавляет активность переносчиков OATP1B1 и OATP1B3. При одновременном применении комплекса сакубитрил/валсартан и аторвастатина C_{\max} последнего и его метаболитов увеличивалась вдвое, а AUC — до 1,3 раза. В связи с этим комплекс сакубитрил/валсартан со статинами следует употреблять с осторожностью.

Совместный прием комплекса сакубитрил/валсартан и **силденафила** и других ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа усиливает антигипертензивное действие сакубитрила/валсартана, поэтому эту комбинацию препаратов следует применять с осторожностью.

Сочетание **калийсберегающих диуретиков** (триамтерен, амилорид), **антагонистов минералокортикоидов** (спиронолактон, эплеренон), **препаратов калия**, калийсодержащих заменителей поваренной соли может вызвать повышение уровня калия и концентрации креатинина в сыворотке крови. При совместном применении сакубитрила/валсартана с этими препаратами необходимо регулярно отслеживать содержание калия в сыворотке крови.

Одновременное использование **НПВС** и комплекса сакубитрил/валсартан может увеличить риск ухудшения функции почек у пациентов старше 65 лет, у пациентов с гиповолемией и у пациентов с нарушениями функции почек.

Если пациент одновременно получает сакубитрил/валсартан и **препараты лития**, то рекомендовано тщательно контролировать содержание лития в сыворотке крови.

Дозирование. Целевая доза препарата, содержащего сакубитрил/валсартан, составляет 97/103 мг 2 раза в сутки. Рекомендуемая начальная доза — 26/24 мг 2 раза в сутки (табл. 2.15).

Таблица 2.15

Режим дозирования

Начальная доза, если пациент ранее не получал иАПФ, АРА II или получал эти препараты в низких дозах	Начальная доза	Целевая доза
26/24 мг 2 раза в сутки. Увеличение дозы по принципу медленного титрования (удвоение суточной дозы 1 раз в 3–4 недели)	49/51 мг 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости препарата суточную дозу следует увеличивать в 2 раза каждые 2–4 недели до достижения целевой дозы	97/103 мг 2 раза в сутки

Беременные женщины, период лактации. Беременность, планирование беременности и лактация служат противопоказанием к назначению комплекса сакубитрил/валсартан. Женщины с сохраненной репродуктивной функцией во время приема сакубитрила/валсартана и в течение недели после принятия последней дозы препарата должны использовать надежные методы контрацепции.

Рекомендации по FDA — категория D.

Педиатрические пациенты. Данную лекарственную комбинацию у пациентов моложе 18 лет не изучали.

Пожилые пациенты. Длительность воздействия LBQ657 и валсартана у пациентов старше 65 лет выше на 42 и 30% соответственно, чем у пациентов более молодого возраста. Подобные отличия не связаны с клинически значимыми эффектами, поэтому производить коррекцию дозы препарата не нужно.

2.2.5. Антагонисты альдостерона

Механизм действия, фармакодинамические и фармакокинетические свойства. Альдостерон участвует в инициации и прогрессировании ХСН. Во время ХСН начальное снижение сердечного выброса стимулирует нейрогормональные компенсаторные системы, такие как симпатическая нервная система и РААС, которые, в свою очередь, создают дополнительную нагрузку на сердце (рис. 2.5).

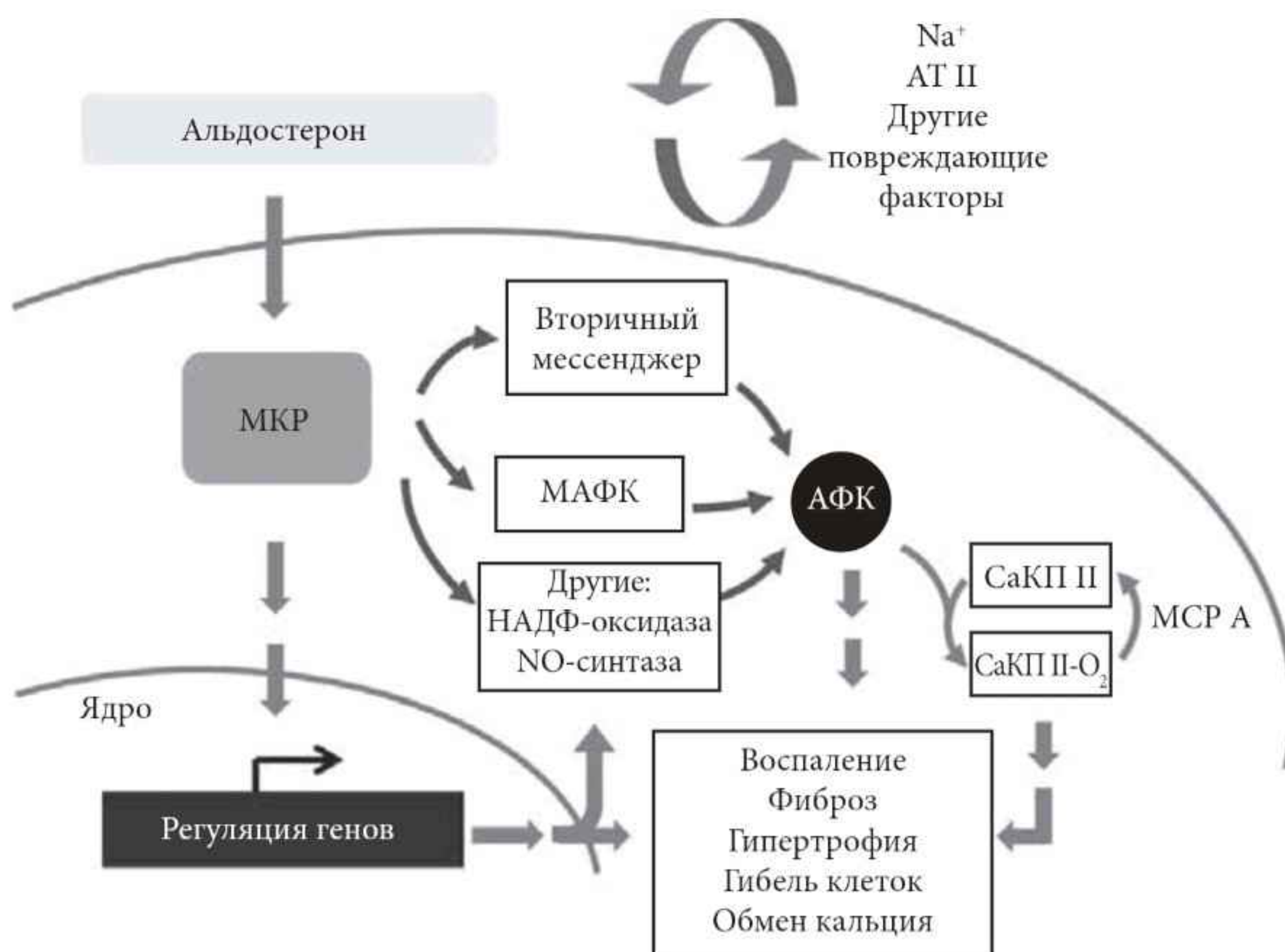


Рис. 2.5. Схема образования свободных форм кислорода, стимулированных альдостероном:

МКР — минералокортикоидные рецепторы; АФК — активные формы кислорода; МСРА — метионин-сульфоксид-редуктаза А; CaKП II — серин/треонин-специфическая протеинкиназа, которая регулируется комплексом Ca²⁺/кальмодулин; МАФК — активные формы кислорода, образующиеся в митохондриях

Спиронолактон и эплеренон — калийсберегающие диуретики, специфические антагонисты альдостерона. Связываясь с рецепторами альдостерона, увеличивают экскрецию ионов натрия, хлора и воды с мочой, уменьшают выведение ионов калия и мочевины.

Важным свойством антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) служит способность уменьшать выраженность фиброза миокарда, что сопровождается блокадой ремоделирования сердца и ростом ФВ ЛЖ.

Основные фармакокинетические характеристики спиронолактона и эплеренона представлены в табл. 2.16.

Таблица 2.16

Фармакокинетические параметры антагонистов альдостерона

Препарат	Дози- ров- ка, мг	Прием пищи	Биодо- ступ- ность, %	T _{1/2} , ч	Метаболизм	Выведение
Спироно- лактон	25	Увеличи- вает био- доступ- ность	Около 100	13–24	В процессе биотранс- формации в печени образуются активные серосодер- жащие ме- таболиты — 7-α-тио- метилспи- ронолактон и канренон	Выводится почками: 50% — в виде метаболитов, 10% — в не- измененном виде и частично — че- рез кишечник. Выведение кан- ренона (главным образом почка- ми) двухфазное
Эплере- нон	25, 50	Не вли- яет на всасыва- ние пре- парата	69	3–6	Метаболи- зируется в печени под действием изофермента CYP3A4	При однократном приеме внутрь меченого эплере- нона около 32% дозы выводилось через кишечник и около 67% — через почки

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью

Эплеренон. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью увеличивается AUC и C_{max} на 38 и 24% соответственно, а у больных, находящихся на гемодиализе, отмечается их снижение на 26 и 3%. Корреляции между клиренсом эплеренона из плазмы крови и клиренсом креатинина не обнаружено. Эплеренон не удаляется при гемодиализе.

У больных с умеренным нарушением функции печени равновесные C_{max} и AUC при приеме 400 мг эплеренона увеличиваются на 3,6 и 42% соответственно.

У больных с тяжелой почечной недостаточностью эплеренон не изучался, поэтому его применение в этой группе больных не показано.

Спиронолактон. При болезнях почек и печени необходим регулярный контроль показателей электролитов сыворотки крови и функции почек.

Показания

Эплеренон:

- инфаркт миокарда — в дополнение к стандартной терапии в целях снижения риска сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов со стабильной дисфункцией левого желудочка (фракция выброса $< 40\%$) и клиническими признаками сердечной недостаточности после перенесенного инфаркта миокарда;
- хроническая сердечная недостаточность — в дополнение к стандартной терапии в целях снижения сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II ФК по классификации NYHA при сниженной ФВ ЛЖ ($< 35\%$).

Спиронолактон:

- эссенциальная гипертензия (в составе комбинированной терапии);
- отечный синдром при хронической сердечной недостаточности (может применяться в виде монотерапии и в комбинации со стандартной терапией);
- состояния, при которых может обнаруживаться вторичный гиперальдостеронизм, включая цирроз печени, сопровождающийся асцитом и/или отеками, нефротический синдром, а также другие состояния, сопровождающиеся отеками;
- гипокалиемия/гипомагниемия (в качестве вспомогательного средства для ее профилактики во время лечения диуретиками и при невозможности применения других способов коррекции уровня калия);
- первичный гиперальдостеронизм (синдром Конна) — для короткого предоперационного курса лечения;
- установление диагноза первичного гиперальдостеронизма.

Противопоказания

Эплеренон:

- повышенная чувствительность к эплеренону или другим компонентам препарата;
- клинически значимая гиперкалиемия;
- содержание калия в сыворотке крови в начале лечения > 5 ммоль/л;

- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин);
- тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по классификации Чайлда–Пью);
- редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы;
- одновременный прием калийсберегающих диуретиков, препаратов калия или сильных ингибиторов СYP3A4, например итраконазола, кетоконазола, ритонавира, нелфинавира, кларитромицина, телитромицина и нефазодона;
- концентрация креатинина в плазме крови > 2 мг/дл (> 177 ммоль/л) у мужчин или $> 1,8$ мг/дл (> 159 ммоль/л) у женщин;
- опыта применения препарата у детей в возрасте до 18 лет нет, поэтому его назначение пациентам этой возрастной группы не рекомендуется.

Спиронолактон:

- повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата;
- болезнь Аддисона;
- гиперкалиемия;
- гипонатриемия;
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 10 мл/мин);
- анурия;
- беременность;
- грудное вскармливание;
- детский возраст (до 3 лет);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Побочные эффекты

Эплеренон:

- *нарушения метаболизма и питания:* гиперкалиемия, дегидратация, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия;
- *сосудистые нарушения:* часто — выраженное снижение АД;

- *неврологические нарушения*: часто — головокружение, обморок;
- *со стороны системы дыхания, грудной клетки и средостения*: часто — кашель;
- *со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани*: часто — судороги в икроножных мышцах ног, мышечно-скелетные боли;
- *со стороны почек и мочевыводящих путей*: часто — нарушение функции почек и др.

Спиронолактон:

- *со стороны эндокринной системы*: огрубление голоса, у мужчин — гинекомастия (вероятность развития зависит от дозы, длительности лечения и обычно носит обратимый характер и после отмены препарата исчезает, лишь редко грудная железа остается несколько увеличенной), снижение потенции и эрекции; у женщин — нарушение менструального цикла, дисменорея, аменорея, метроррагия в климактерическом периоде, гирсутизм, боли в области молочных желез, рак молочной железы (наличие связи с приемом препарата не установлено);
- *лабораторные показатели*: повышение концентрации мочевины, гиперкреатинемия, гиперурикемия, нарушение водно-электролитного обмена и кислотно-основного состояния (метаболический гипохлоремический ацидоз или алкалоз);
- *со стороны пищеварительной системы*: тошнота, рвота, изъязвления и кровотечения ЖКТ, гастрит, кишечная колика, боль в животе, диарея или запор, нарушение функции печени;
- *со стороны печени*: нарушение функции печени;
- *со стороны нервной системы*: атаксия, заторможенность, головокружение, головная боль, сонливость, летаргия, спутанность сознания, мышечный спазм;
- *со стороны органов кроветворения*: агранулоцитоз, тромбоцитопения, мегалобластоз;
- *аллергические реакции*: крапивница, редко макулопапулезная и эритематозная сыпь, лекарственная лихорадка, зуд;

- со стороны кожных покровов: алопеция, гипертрихоз;
- со стороны мочевыделительной системы: острая почечная недостаточность;
- со стороны опорно-двигательного аппарата: судороги икроножных мышц.

Лекарственные взаимодействия

Эплеренон

Фармакодинамические взаимодействия

Калийсберегающие диуретики и препараты калия. Совместное применение этих препаратов и эплеренона повышает риск развития гиперкалиемии. Калийсберегающие диуретики могут усилить эффекты антигипертензивных средств и других диуретиков.

Препараты, содержащие литий. Взаимодействие эплеренона с препаратами лития не изучалось. Если подобная комбинация необходима, целесообразно контролировать концентрации лития в плазме крови.

Циклоспорин, такролимус. Эти препараты могут вызвать нарушение функции почек и повысить риск развития гиперкалиемии. Следует избегать одновременного применения эплеренона и циклоспорина или такролимуса. Если во время лечения эплереноном потребуется назначение циклоспорина или такролимуса, рекомендуется тщательно контролировать концентрацию калия в сыворотке крови и функцию почек.

НПВС. Лечение НПВС может привести к острой почечной недостаточности за счет прямого подавления клубочковой фильтрации, особенно у пожилых пациентов и/или пациентов с дегидратацией. При совместном применении этих средств до начала и во время лечения необходимо обеспечивать адекватный водный режим и контролировать функцию почек.

Триметоприм. Одновременное применение триметоприма с эплереноном повышает риск развития гиперкалиемии, особенно у больных с почечной недостаточностью и пожилых пациентов.

иАПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II. Подобная комбинация может привести к увеличению риска развития гиперкалиемии, особенно у пациентов с нарушением функции почек, в том числе у пожилых пациентов. Не следует применять тройную комбинацию иАПФ и АРА II с эплереноном.

α_1 -адреноблокаторы (*празозин, альфузозин*). При одновременном применении α_1 -адреноблокаторов с эплереноном может усиливаться гипотензивное действие и/или увеличиться риск развития ортостатической гипотензии, в связи с чем рекомендуется контролировать АД при перемене положения тела.

Трициклические антидепрессанты, нейролептики, амифостин, баклофен. При одновременном применении этих средств с эплереноном может усиливаться антигипертензивный эффект или увеличиться риск развития ортостатической гипотензии.

ГКС, тетракозактид. Одновременное применение этих средств с эплереноном может привести к ослаблению антигипертензивного эффекта (задержка натрия и жидкости).

Фармакокинетические взаимодействия

Дигоксин. AUC дигоксина при одновременном применении с эплереноном увеличивается на 16% (90% ДИ: 4–30%). Необходимо соблюдать осторожность, если дигоксин применяется в дозах, близких к максимальным терапевтическим.

Ингибиторы CYP3A4

Сильные ингибиторы CYP3A4. Сильный ингибитор CYP3A4 (кетоконазол в дозе 200 мг 2 раза в сутки) вызывал увеличение AUC эплеренона на 441%. Одновременное применение эплеренона с сильными ингибиторами CYP3A4, такими как кетоконазол, итраконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин и нефазодон, противопоказано.

Слабые и умеренные ингибиторы CYP3A4. Одновременное применение с эритромицином, саквинавиром, амиодароном, дилтиаземом, верапамилом и флуконазолом сопровождалось значимым фармакокинетическим взаимодействием (степень увеличения AUC варьировала от 98 до 187%). При одновременном применении этих средств с эплереноном доза последнего не должна превышать 25 мг.

Индукторы CYP3A4. Одновременный прием препаратов, содержащих зверобой продырявленный, с эплереноном вызывал снижение AUC последнего на 30%. При применении более сильных индукторов CYP3A4, таких как рифампицин, возможно более выраженное снижение AUC эплеренона. Учитывая возможное снижение эффективности эплеренона, одновременное применение сильных индукторов CYP3A4 (рифампицин, кар-

бамазепин, фенитоин, фенобарбитал, препараты, содержащие зверобой продырявленный) не рекомендуется.

Спиронолактон

Снижает эффект *антикоагулянтов*, в том числе *непрямых* (*гепарин, производные кумарина, индандион*), и *токсичность сердечных гликозидов* (так как нормализация содержания калия в крови препятствует развитию токсичности).

Усиливает метаболизм *феназона (антипирина)*.

Снижает чувствительность сосудов к *норэпинефрину* (требует соблюдения осторожности при проведении анестезии).

Увеличивает $T_{1/2}$ *дигоксина* — возможна интоксикация дигоксином.

Усиливает токсическое действие *лития* из-за снижения его клиренса.

Ускоряет метаболизм и выведение *карбеноксолона*. Карбеноксолон способствует задержке натрия спиронолактоном.

ГКС усиливают и ускоряют диуретический и натрийуретический эффект при гипоальбуминемии и/или гипонатриемии.

Усиливает действие *диуретических* и *гипотензивных ЛС*.

НПВС снижают диуретический эффект.

Возрастает риск развития гиперкалиемии при приеме с *препаратами калия, калиевыми добавками и калийсберегающими диуретиками, иАПФ (ацидоз), АРА II, блокаторами альдостерона, индометацином, циклоспорином*.

Салицилаты, индометацин снижают диуретический эффект.

Хлорид аммония, колестирамин способствуют развитию гиперкалиемического метаболического ацидоза.

Флудрокортизон вызывает парадоксальное усиление канальцевой секреции калия.

Снижает эффект *митотана*.

Режим дозирования. В исследовании RALES впервые было показано, что назначение 12,5–50 мг/сут спиронолактона пациентам с тяжелой ХСН III–IV ФК в дополнение к оптимальной терапии, включавшей иАПФ и БАБ, позволяло достоверно снижать риск смерти на 27%, причем как внезапной, так и связанной с обострением декомпенсации. Доказанные дозы АМКР, влияющие на прогноз течения заболевания, представлены в табл. 2.17.

Таблица 2.17

Доказанные дозы лекарственных препаратов, влияющих на течение заболевания, использованные в ключевых рандомизированных клинических исследованиях по сердечной недостаточности

Антагонист альдостерона	Начальная доза	Целевая доза
Эплеренон	25 мг 1 р./сут	50 мг 1 р./сут
Спиронолактон	25 мг 1 р./сут	50 мг 1 р./сут

Лечение эплереноном следует начинать с дозы 25 мг 1 раз в сутки и увеличивать ее до 50 мг/сут через 4 недели с учетом содержания калия в сыворотке крови (табл. 2.18).

Таблица 2.18

Подбор дозы эплеренона после начала лечения

Концентрация калия в сыворотке крови, ммоль/л	Действие	Изменение дозы
< 5	Увеличение дозы	С 25 мг через день до 25 мг 1 р./сут
		С 25 мг 1 р./сут до 50 мг 1 р./сут
5–5,4	Поддерживающая доза	Доза остается прежней
5,5–5,9	Снижение дозы	С 50 мг 1 р./сут до 25 мг 1 р./сут
		С 25 мг 1 р./сут до 25 мг через день
		С 25 мг через день — временная отмена препарата
≥ 6	Отмена препарата	Неприменимо

Концентрацию калия в сыворотке крови следует определять до назначения эплеренона, в течение 1-й недели и через 1 месяц после начала терапии или при изменении дозы препарата. В дальнейшем также необходимо периодически контролировать концентрацию калия в сыворотке крови.

Беременные женщины, период лактации

Эплеренон. Отсутствие повышенного тератогенного риска в исследованиях на животных, но адекватные, строго контролируемые исследования у беременных женщин отсутствуют. Пре-

парат следует применять с осторожностью и только тогда, когда ожидаемая польза для матери значительно превышает возможный риск для плода/ребенка.

Сведений о выведении эплеренона после приема внутрь с грудным молоком нет.

Спиронолактон. Спиронолактон и его метаболиты проникают через плацентарный барьер, а канренон — в грудное молоко. Категория С.

При изучении влияния спиронолактона на плод у мышей никаких тератогенных и эмбриотоксических эффектов не наблюдалось при использовании доз менее 20 мг/кг/сут, что существенно ниже максимальной рекомендуемой дозы для человека. Доза 20 мг/кг вызывала повышение частоты резорбции плода и уменьшение количества живых плодов у кроликов. Так как спиронолактон обладает антиандрогенной активностью, он может потенциально оказывать неблагоприятное воздействие на формирование мужского пола в процессе эмбриогенеза. При введении спиронолактона крысам в дозе 200 мг/кг/сут с 13-го по 21-й день гестации наблюдалась феминизация плодов мужского пола. У потомства, подвергшегося воздействию спиронолактона в дозах 50 и 100 мг/кг/сут на поздних сроках беременности, были выявлены отклонения в развитии репродуктивной системы. Они включали в себя: снижение веса вентральной простаты и семенных пузырьков у особей мужского пола, увеличение яичников и матки у женских особей и другие признаки эндокринных нарушений, которые сохранялись во взрослом состоянии.

В настоящее время сведений о проведении контролируемых клинических исследований надлежащего качества по изучению спиронолактона у беременных женщин нет.

При изучении влияния спиронолактона на животных выявлены следующие эндокринные эффекты: гестагенные и антиандрогенные. Антиандрогенный эффект, очевидно, может привести к развитию эстрогенного побочного эффекта у человека, такого как гинекомастия. Поэтому применение спиронолактона во время беременности возможно, только когда предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Канренон — основной активный метаболит спиронолактона, который проникает в грудное молоко. Поскольку у спиронолак-

тона обнаружен онкогенный эффект у крыс, следует принять решение о прекращении приема препарата, учитывая важность препарата для матери.

При необходимости применения спиронолактона в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить.

Педиатрические пациенты

Эплеренон. Опыта применения препарата у детей в возрасте до 18 лет нет, поэтому его назначение пациентам этой возрастной группы не рекомендуется.

Спиронолактон. У детей начальная доза составляет 1–3,3 мг/кг или 30–90 мг/м²/сут в 1–4 приема. Через 5 дней дозу корректируют и при необходимости увеличивают в 3 раза по сравнению с первоначальной.

Пожилые пациенты

Эплеренон. В равновесном состоянии у пожилых пациентов C_{\max} и AUC на 22 и 45% выше, чем у молодых пациентов.

Спиронолактон. В пожилом возрасте необходим регулярный контроль показателей электролитов сыворотки крови и функции почек.

2.2.6. Диуретическая терапия в лечении хронической сердечной недостаточности

Сердечная недостаточность — наиболее распространенная причина госпитализации у пациентов старше 65 лет. Основные проявления синдрома: одышка, вздутие живота, образование отеков и симптомы, возникающие в результате низкой системной перфузии. В исследовании ADHERE признаки и симптомы застойных явлений были наиболее частой причиной госпитализации. Диуретическая терапия, и особенно терапия петлевыми диуретиками, считается обычным способом лечения застойных явлений, особенно у пациентов с перегрузкой объемом. Наиболее распространенные диуретики при сердечной недостаточности — петлевые, тиазидные и калийсберегающие.

Диуретики используются для достижения и поддержания эуволемии («сухой вес» пациента) при применении минимально возможной дозы. Это означает, что доза должна быть скорректирована, особенно после восстановления сухой массы тела,

чтобы избежать риска обезвоживания, которое может привести к гипотонии и почечной дисфункции. Важно, чтобы лечение диуретиками всегда сочеталось с блокированием нейрогуморальной системы, чтобы замедлить прогрессирование заболевания.

В целом благодаря их большей эффективности петлевые диуретики, такие как фуросемид, служат основой диуретической терапии при СН. Действительно, петлевые диуретики стимулируют более интенсивный и коротковременный диурез по сравнению с тиазидными диуретиками, которые приводят к более мягкому и продолжительному диурезу. Однако они менее эффективны у пациентов со сниженной функцией почек. Как правило, дозы петлевых диуретиков должны быть настолько низкими, насколько это возможно для того, чтобы поддерживать эуволемическое состояние. Ограничение количества натрия и воды, ежедневный контроль веса и предотвращение приема НПВС имеют решающее значение для предотвращения задержки натрия и воды.

Фуросемид — безусловно наиболее распространенный оральный петлевой диуретик, но у пациентов с резистентностью к пероральной терапии фуросемидом могут быть эффективны пероральные диуретики второго поколения (буметанид и торасемид). Они могут быть более эффективными из-за их более высокой биодоступности при пероральном приеме и силы. В проспективном исследовании TORasemide In Chronic Heart Dail (TORIC) применение торасемида было связано с более низкой смертностью по сравнению с фуросемидом у пациентов с СН. Кроме того, сообщалось, что торасемид подавляет процессы ремоделирования ЛЖ у пациентов с застойной сердечной недостаточностью (ХСН) в большей степени, чем фуросемид. Тщательный мониторинг за уровнем электролитов, особенно калия и магния, и своевременная их коррекция считается важнейшим аспектом терапии петлевыми диуретиками.

Рандомизированные клинические исследования показали, что калийсберегающие диуретики способны снизить как уровень госпитализаций, так и смертность у пациентов с ХСН, хотя они менее эффективны по сравнению с петлевыми диуретиками в лечении острой декомпенсации сердечной недостаточности. У пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности

(ОДСН), несмотря на применение иАПФ, АРА II и БАБ, остается повышенным уровень альдостерона. В этой ситуации высокий уровень альдостерона может способствовать нарушению функции сердца, увеличению риска смерти и желудочковых аритмий.

Результаты исследования показали преимущества использования антагонистов альдостерона для лечения сердечной недостаточности с использованием недиуретических доз в целях ингибирования РААС. В двойном слепом исследовании Emphasis-HF, в которое были включены пациенты с ХСН и низкой фракцией выброса, изучался антагонист альдостерона эплеренон в сравнении с плацебо. Результаты исследования показали, что в группе пациентов, получавших эплеренон, было значительное снижение смертности от всех причин, госпитализаций по поводу СН и первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность или госпитализация по поводу сердечной недостаточности).

По этим причинам их применение настоятельно рекомендовано пациентам с СН. Польза от применения антагонистов альдостерона заключается не в их мочегонном эффекте, а в их способности противодействовать многочисленным отрицательным воздействиям гиперальдостеронизма на сердечно-сосудистую систему. В литературе мало исследований, описывающих пользу высоких диуретических доз антагонистов альдостерона при ОДСН для лечения застойных явлений. В предварительном исследовании у пациентов с ОДСН высокие дозы антагонистов минералокортикоидных рецепторов (около 100 мг спиронолактона) были безопасными и также были связаны с более ранним разрешением признаков застойных явлений и с более значимым восстановлением уровня натрийуретического пептида (NT-proBNP).

Недостаток калийсберегающих диуретиков состоит в том, что их применение довольно часто приводит к развитию гиперкалиемии. Однако при сочетании с петлевыми диуретиками, как это часто бывает в клинической практике, риск развития этого побочного эффекта значительно уменьшается.

После преодоления острой фазы сердечной недостаточности в отдельных подгруппах пациентов можно попытаться отменить диуретики. Наличие в анамнезе артериальной гипертензии, исходной дозы фуросемида > 40 мг/сут и низкой ФВ ЛЖ ($< 27\%$)

было независимыми предикторами возобновления приема диуретика.

Алгоритм назначения диуретиков (в зависимости от тяжести ХСН)

1. I ФК — не лечить мочегонными (0 препаратов).
2. II ФК (без клинических признаков застоя) — малые дозы торасемида (2,5–5 мг) (1 препарат).
3. II ФК (с признаками застоя) — петлевые (тиазидные) диуретики + спиронолактон 100–150 мг (2 препарата).
4. III ФК (поддерживающее лечение) — петлевые диуретики (лучше торасемид) ежедневно в дозах, достаточных для поддержания сбалансированного диуреза + АМКР (25–50 мг/сут) + ИКАГ (ацетазоламид по 250 мг 3 раза в сутки в течение 3–4 дней 1 раз в 2 недели) (3 препарата).
5. III ФК (декомпенсация) — петлевые диуретики (лучше торасемид) + тиазидные + спиронолактон в дозах 100–300 мг/сут + ИКАГ (4 препарата).
6. IV ФК — петлевые диуретики (торасемид однократно или фуросемид дважды в сутки или внутривенно капельно в высоких дозах) + тиазидные + АМКР + ИКАГ (ацетазоламид по 250 мг 3 раза в сутки в течение 3–4 дней 1 раз в 2 недели) + при необходимости механическое удаление жидкости (5 препаратов/воздействий).

Терапию нужно начинать с малых доз, особенно если пациент ранее не получал мочегонные средства. Рекомендуемые дозы мочегонных препаратов для лечения ХСН представлены в табл. 2.19.

Таблица 2.19

Дозировка диуретиков при лечении больных хронической сердечной недостаточностью

Препараты		Начальная доза	Максимальная доза
Тиазидные	Гидрохлортиазид	25 мг 1–2 р./сут	200 мг/сут
	Индапамид СР	1,5 мг 1 р./сут	4,5 мг 1 р./сут
	Хлорталидон	12,5 мг 1 р./сут	100 мг/сут

Продолжение ↗

Окончание табл. 2.19

Препараты		Начальная доза	Максимальная доза
Петлевые	Фуросемид	20 мг 1–2 р./сут	600 мг/сут
	Буметанид	0,5 мг 1–2 р./сут	10 мг/сут
	Этакриновая кислота	25 мг 1–2 р./сут	200 мг/сут
	Торасемид ¹ (I–II ФК)	2,5 мг 1 р./сут	5 мг 1 р./сут
	Торасемид (II–IV ФК)	10 мг 1 р./сут	200 мг 1 р./сут
ИКАГ	Ацетазоламид	250 мг 1–3–4 дня с перерывами 10–14 дней*	750 мг/сут
Калийсберегающие	Спиронолактон ²	50 мг 2 р./сут	300 мг/сут
	Триамтерен ³	50 мг 2 р./сут	200 мг/сут

¹ При выраженном апноэ сна ацетазоламид назначается в дозах 250–500 мг ежедневно за 1 ч до сна.

² Имеется в виду применение спиронолактона при обострении ХСН вместе с петлевыми диуретиками в качестве калийсберегающего диуретика.

³ Применение неконкурентных антагонистов альдостерона должно ограничиваться лишь эпизодами гипокалиемии на фоне активных диуретиков при непереносимости (или невозможности использования) спиронолактона.

В активной фазе дегидратационной терапии объем выделенной мочи должен превышать объем принятой жидкости на 1–2 л в сутки, при этом снижение веса ежедневно должно составлять около 1 кг.

В поддерживающей фазе диурез должен быть сбалансированным и масса тела стабильной при регулярном приеме диуретиков.

2.2.7. Ивабрадин¹

Ивабрадин — это препарат, который блокирует активируемые гиперполяризацией циклические нуклеотидные (HCN) каналы, которые отвечают за I_f , что приводит к более пологому наклону фазы 4 потенциала действия САУ. Таким образом, ивабрадин замедляет ЧСС без других сердечно-сосудистых эффектов, как положительных, так и отрицательных, по сравнению с β -адреноблокаторами.

¹ Данный препарат подробно описан в главе 1 «Лекарственные препараты для лечения стабильной ишемической болезни сердца».

Многочисленные исследования показали, что ЧСС служит прогностическим маркером у пациентов с сердечной недостаточностью с синусовым ритмом.

В клиническом исследовании BEAUTIFUL, включившем около 11 тыс. пациентов с ИБС и ФВ ЛЖ $< 40\%$ (при этом большая часть пациентов имели симптомы ХСН II–III ФК), было доказано, что пациенты с ИБС и ЧСС > 70 уд./мин имеют более высокий риск смерти, ОИМ и обострения ХСН, несмотря на терапию, включающую блокаторы РААС и БАБ. В подгруппе пациентов с исходной ЧСС более 70 уд./мин было отмечено достоверное снижение риска развития ОИМ (на 36%) и необходимости в реваскуляризации (на 30%).

Для уточнения позиций блокаторов I_f -каналов в лечении больных с декомпенсацией СН было проведено исследование SHIFT, в которое были включены пациенты с выраженной ХСН ишемической и неишемической природы с синусовым ритмом и ЧСС > 70 уд./мин. Результаты исследования показали достоверное снижение риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций, связанных с обострением ХСН. На 25% снизился риск любых госпитализаций, что делает лечение пациентов ХСН ивабрадином экономически выгодным. Снижение смертности по любым причинам составило 10% в группе пациентов с ЧСС > 70 уд./мин. Ретроспективный анализ результатов исследования SHIFT выявил способность ивабрадина достоверно снижать риск общей (на 17%) и сердечно-сосудистой смерти (на 17%) у пациентов с исходной ЧСС > 75 уд./мин.

В соответствии с текущими Российскими клиническими рекомендациями ивабрадин должен назначаться пациентам с ХСН II–IV ФК, с СНнФВ и синусовым ритмом и ЧСС более 70 уд./мин в дополнение к основной терапии (в том числе БАБ) для снижения риска суммы смертей и госпитализаций из-за обострения ХСН.

Целевое значение ЧСС составляет < 60 уд./мин (оптимально 55–60 уд./мин) и степень снижения не менее 10 уд./мин от исходного значения.

В исследовании EDIFY, в котором принимали участие пациенты с ХСН II–III ФК, ФВ $> 45\%$ и NTproBNP > 220 пг/мл, были получены данные, которые свидетельствуют об отсутствии

пользы от применения ивабрадина у данной категории пациентов.

2.2.8. Периферические вазодилататоры

Периферические вазодилататоры не входят число препаратов первой линии в лечении ХСН. Данная группа средств не влияет на прогноз, количество госпитализаций, прогрессирование болезни. Исключением является комбинация нитратов с гидралазином у пациентов негроидной расы. У этой категории данная комбинация (в сочетании с иАПФ, БАБ, диуретиками) может улучшать прогноз.

Терапия вазодилататорами затрудняет использование таких групп препаратов, как иАПФ, АРА II или АРНИ и БАБ, из-за дополнительной способности к снижению АД. Кроме этого, применение периферических вазодилататоров сопровождается активацией нейрогормонов, что может привести к прогрессированию ХСН.

Вазодилататоры показаны в лечении ОДСН, так как они благодаря снижению преднагрузки и давления в МКК купируют симптомы отека легких.

Нитроглицерин, изосорбида динитрат, нитропруссид натрия могут применяться только у пациентов с САД > 100 мм рт. ст.

Аналоги натрийуретического пептида включают по меньшей мере два препарата: *несиритид* и *уларитид*. В исследовании ASCEND-HF несиритид уменьшал одышку быстрее, чем обычная терапия, но не изменял комбинированную конечную точку, определяемую как повторная госпитализация по поводу сердечной недостаточности и 30-дневная смертность от всех причин, и был относительно дорогим препаратом. Основное положительное влияние на симптоматику несиритид оказывает в первые 15,5 ч после приема.

Уларитид — другой представитель этой группы. Он является изоформой предсердного натрийуретического пептида, устойчивой к расщеплению нейтральными эндопептидазами. В настоящее время он проходит испытания в клинических исследованиях III фазы (TRUE-AHF).

Прототипом для других сосудорасширяющих препаратов считается серелаксин. *Серелаксин* — это рекомбинантный чело-

веческий релаксин-2, природный пептид, регулирующий адаптацию организма матери к беременности. Он действует через специфические рецепторы релаксина, связанные с G-белком (RXFP1 и 2), и рецепторы эндотелина В. Активация этих рецепторов приводит к активации NO-синтазы в эндотелиальных клетках и, следовательно, к вазодилатации. Гемодинамические эффекты серелаксина включают увеличение артериальной эластичности, сердечного выброса, почечного кровотока и клиренса креатинина. В отличие от нитратов он обладает некоторым инотропным действием и не снижает венозный тонус. Клинические эффекты серелаксина изучались в исследованиях Pre-RELAXANF и RELAX. В обоих случаях лечение серелаксином было связано с облегчением одышки и снижением смертности в течение 180 дней (исследование RELAX ($n = 1161$): 65 смертей в группе плацебо против 42 смертей в группе серелаксина; ЧСС 0,63; 95% ДИ 0,42–0,93; $p = 0,019$). Это один из агентов, который сегодня исследуется в фазе III клинических испытаний (RELAX-2).

Клевидипин — препарат, блокирующий кальциевые каналы. Он был изучен в исследовании PRONTO, в котором было выявлено, что он превосходит традиционное лечение нитровазодилататорами для облегчения одышки у пациентов с ОСН и гипертонической болезнью.

Один из основных принципов лечения вазодилататорами — избегать симптоматического гипотензивного ответа, который может возникнуть при применении этой группы средств и оказывать отрицательное воздействие на организм пациента.

Недавно было выявлено, что пациенты с СНнФВ и СНсФВ по-разному реагируют на лечение вазодилататорами. Пациенты с СНсФВ реагируют на вазодилататор чрезмерным снижением артериального давления. Симптоматическая гипотензия на введение вазодилататоров также чаще наблюдается у пациентов с впервые возникшей ОСН. Вазодилататоры могут быть небезопасными для пациентов с неадекватной преднагрузкой. С другой стороны, лечение вазодилататорами безопасно у нормотоников с СНнФВ, которые имеют признаки застоя и расширенные яремные вены. В любом случае при применении вазодилататоров требуются тщательный мониторинг и титрование дозы (табл. 2.20).

Таблица 2.20

Принципы дозирования и меры предосторожности при применении вазодилататоров в лечении ХСН

Препарат	Начальная доза	Инфузионная доза	Меры предосторожности
Нитроглицерин	10–20 мкг/мин	5–200 мкг/мин	Риск развития толерантности и тахифилаксии при постоянном использовании
Изосорбид динитрат	1 мг/ч	1–10 мг/ч	Риск развития толерантности и тахифилаксии при постоянном использовании
Нитропруссид	0,3 мкг/кг/мин	0,3–5 мкг/кг/мин	Инвазивный гемодинамический мониторинг не требуется; может возникнуть выраженная гипотензия. Длительная инфузия может вызвать интоксикацию изоцианатами
Несиритид*	2 мкг/кг (болюс)	0,01 мкг/кг/мин	Гипотония
Уларитид*	—	15 нг/кг/мин	Повышенное потоотделение, головокружение, тошнота и гипотония
Серелаксин	—	30 мкг/кг/сут	Гипотония

* Не зарегистрирован в России.

2.2.9. Негликозидные инотропные средства

Применение негликозидных инотропных средств, несмотря на кратковременное улучшение гемодинамики и клинического состояния больных с декомпенсацией, при долгосрочном наблюдении повышает риск смерти больных ХСН. Более того, даже кратковременная инотропная поддержка в период декомпенсации может негативно повлиять на отдаленный прогноз больных ХСН (IIa B). Поэтому сегодня эти препараты не рекомендованы для лечения ХСН.

Инотропные препараты входят в одну из трех основных фармакологических групп для лечения ОСН, хотя они не используются так часто, как диуретики и вазодилататоры. Основное показание для их назначения — гипотензия и кардиогенный шок, сопровождающие ОСН, но они также могут быть использованы,

когда имеется устойчивость к проводимой вазодилатирующей и диуретической терапии.

Инотропные препараты повышают сократимость миокарда и сердечный выброс, уменьшают давление наполнения в желудочках и давление заклинивания легочной артерии, тем самым обеспечивая симптоматическое и гемодинамическое восстановление. Однако имеются данные о том, что они могут провоцировать ишемию миокарда и серьезные нарушения ритма за счет повышения уровня внутриклеточного кальция, увеличения потребности миокарда в кислороде, а также могут оказывать прямое токсическое воздействие на миокард. Хотя эти сведения не базируются на результатах рандомизированных контролируемых двойных слепых клинических исследований, существуют данные об их неблагоприятном влиянии на показатели долгосрочной смертности. Поэтому применение этой группы препаратов ограничено случаями, сопровождающимися гипотонией. Низкий сердечный выброс из-за систолической дисфункции встречается в 5–10% ОСН. В этой ситуации для улучшения клинической картины требуется кратковременное лечение инотропными средствами в монотерапии или в комбинации с вазодилататорами. Как правило, наличие гипотонии и/или признаков гипоперфузии органов и тканей служит основанием для принятия решения о назначении инотропной терапии. Лечение инотропными препаратами следует начинать на ранней стадии, в минимально необходимой дозе и прекращать в кратчайшие сроки. Инотропное лечение не применяется для лечения ОСН, вызванной диастолической дисфункцией.

В клинической практике часто в качестве инотропных средств используются агонисты адренергических рецепторов (дофамин и добутамин), кардиотоники, повышающие чувствительность сократительных белков к Ca^{2+} (левосимендан) и ингибиторы фосфодиэстеразы III (амринон и милринон). Дофамин и добутамин оказывают в основном инотропное действие, тогда как амринон, милринон и левосимендан, кроме того, обладают вазодилатирующим свойством в дополнение к их инотропному действию.

Использование инотропных препаратов без вазодилатирующего эффекта (норадреналин) может рассматриваться у па-

циентов с кардиогенным шоком, сохраняющимся на фоне внутривенной инфузии негликозидных инотропных препаратов, для повышения АД и улучшения перфузии жизненно важных органов.

Допамин. Допамин в низких дозах (< 2–3 мкг/кг/мин) вызывает дилатацию сосудов почек, сердца и мозга, воздействуя только на дофаминергические рецепторы. В более высоких дозах (> 3 мкг/кг/мин) он увеличивает сократимость миокарда вследствие стимуляции β_1 -адренорецепторов. Для инотропного эффекта рекомендована доза 3–5 мкг/кг/мин. Более высокие дозы (> 5 мкг/кг/мин) увеличивают системное сосудистое сопротивление и, следовательно, АД, воздействуя на α -адренорецепторы (табл. 2.21). Допамин — подходящее средство для увеличения сердечного выброса и поддержания уровня АД для сохранения периферической перфузии при СН с выраженной гипотензией (< 90 мм рт. ст.) или кардиогенным шоком.

Таблица 2.21

Принципы дозирования негликозидных инотропных средств у больных СН

Препарат	Болюс	Скорость инфузии, мкг/кг/мин
Добутамин	Нет	2–20
Допамин	Нет	3–5 — инотропное действие > 5 — вазопрессорное действие
Левосимендан	12 мкг/кг в течение 10 мин	0,1; доза может быть увеличена до 0,2 или уменьшена до 0,05
Норадреналин	Нет	0,2–1,0
Адреналин	1 мг в случае реанимационных мероприятий, возможно повторять через 3–5 мин	0,05–0,5

Добутамин. Добутамин — инотропное средство, повышающее сердечный выброс за счет дозозависимого положительного инотропного эффекта вследствие стимуляции β_1 -адренорецепторов. Добутамин увеличивает сердечный выброс в большей степени, чем допамин. Добутамин предпочтителен в качестве начальной терапии при ОСН с нормальным или практиче-

ски нормальным уровнем АД и низким сердечным выбросом, а допамин, когда ОСН сопровождается значимой гипотонией. Скорость инфузии можно титровать до 15–20 мкг/кг/мин в зависимости от редукции симптомов, гемодинамического ответа и диуреза (см. табл. 2.21). При увеличении дозы препарата следует проявлять осторожность в отношении развития тахикардии и аритмии. Одними из наиболее важных недостатков добутамина являются развитие толерантности после 24–48 ч применения и снижение его эффективности при совместном использовании с β -адреноблокаторами. Добутамин может вызывать ишемию миокарда, увеличивать остаточную ишемию и площадь инфаркта у пациентов с ИБС.

Левосимендан. Левосимендан — кардиотоническое средство, обладающее положительным инотропным эффектом за счет повышения чувствительности сократительных белков миокарда к кальцию, а также приводит к вазодилатации благодаря открытию АТФ-зависимых калиевых каналов гладкомышечных клеток стенки сосудов, что, в свою очередь, вызывает снижение периферического сосудистого сопротивления и уменьшение пред- и постнагрузки на сердце. Повышение сократительной способности миокарда без повышения внутриклеточного уровня кальция отличает левосимендан от традиционных инотропных средств. Данный механизм действия не приводит к повышению потребности миокарда в кислороде и ишемии. Левосимендан в большей степени оказывает влияние на увеличение сердечного выброса и снижение давления заклинивания легочных капилляров по сравнению с добутамином. Метаанализ показал, что левосимендан может снижать смертность у пациентов с различными кардиологическими параметрами. Этот препарат предпочтителен в качестве инотропного средства у пациентов с ИБС и ОКС. Было показано, что левосимендан при ОСН, развившейся на фоне ОИМ, — безопасное инотропное средство. В отличие от добутамина эффективность левосимендана не зависит от применения β -адреноблокаторов. Кроме того, по сравнению с добутамином левосимендан снижает краткосрочную смертность у пациентов, страдавших ранее сердечной недостаточностью или принимавших β -адреноблокаторы.

Левосимендан вводят в виде внутривенной инфузии в течение 24 ч в дозе 0,05–0,2 мкг/кг/мин после нагрузочной дозы 6–12 мкг/кг/мин в течение 10 минут (см. табл. 2.21). Гипотония может развиваться из-за вазодилатации, поэтому нагрузочная доза может не вводиться, если исходное САД < 100 мм рт. ст. Левосимендан не рекомендуется пациентам с САД < 85 мм рт. ст.

Ингибиторы фосфодиэстеразы III. Ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) III увеличивают сократительную способность миокарда за счет увеличения внутриклеточного кальция и подавления внутриклеточной деградации цАМФ посредством селективного ингибирования ФДЭ-III. Они также вызывают артериальную и венозную вазодилатацию путем ингибирования ФДЭ. Следовательно, они обладают кардиотоническим эффектом. Ингибиторы ФДЭ-III обладают более слабым инотропным эффектом по сравнению с добутамином. Вазодилатирующее действие этой группы препаратов менее выражено в сравнении с нитропруссидом, который является мощным вазодилататором. Эффективность ингибиторов ФДЭ-III не снижается в комбинации с β -адреноблокаторами. Имеются данные об их отрицательном влиянии на безопасность у пациентов с СН, обусловленной ИБС.

Милринон — мощный ингибитор ФДЭ-III, который также повышает чувствительность β -адренорецепторов, ингибируя белок, связывающий гуаниновый нуклеотид, который ингибирует β -адренорецепторы. Следовательно, существует синергическое взаимодействие между милриноном и β -агонистами. Комбинация с добутамином может быть рассмотрена в случаях с практически нормальным уровнем АД. Гемодинамическое действие препарата достигает максимального уровня через 10–15 мин после внутривенного введения болюса. Тромбоцитопенический побочный эффект у милринона выражен в меньшей степени по сравнению с амриноном. Однако следует проявлять осторожность в назначении этого препарата у пациентов, имеющих отклонения в гематологических печеночных тестах, с гипотонией, предсердными и желудочковыми аритмиями. Результаты плацебо-контролируемых исследований свидетельствуют о повышении уровня смертности при применении милринона, что ограничивает его широкое использование. Амринон широко не применяется из-за

Фармакокинетические характеристики негликозидных инотропных средств

Препарат	Метаболизм	T _{1/2}	Выведение
Добутамин	Метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов (3-О-метилдобутамин)	2–3 мин	Преимущественно почками
Допамин	Быстро метаболизируется в печени, почках и плазме МАО и КОМТ до неактивных метаболитов. До 25% дозы захватывается нейросекреторными везикулами, где происходит гидроксилирование и образуется норэпинефрин	2 мин	Почками: 80% дозы — в виде метаболитов в течение 24 ч, в незначительных количествах — в неизмененном виде
Адреналин	Метаболизируется в основном МАО и КОМТ в окончаниях симпатических нервов и других тканей, а также в печени с образованием неактивных метаболитов	1–2 мин	Почками в основном в виде метаболитов: ванилиндиальной кислоты, сульфатов, глюкуронидов, а также в незначительном количестве — в неизмененном виде
Норадреналин	Очень быстро метаболизируется в печени, почках и плазме крови при участии МАО и КОМТ до неактивных метаболитов	1 мин	Почками, главным образом в виде неактивных метаболитов
Левосимендан	Метаболизируется в основном путем конъюгации с циклическим или N-ацетилированным цистеинилглицином и конъюгатами цистеина. Только 5% дозы левосимендана метаболизируется в тонком кишечнике путем окисления до аминифенилпиридазинона, который после реабсорбции в системный кровоток биотрансформируется в плазме крови под действием N-ацетилтрансферазы до активного метаболита. Скорость ацетилирования генетически детерминирована. В системном кровотоке в значительных количествах определяются только два метаболита — QR-1855 и QR-1896. У «медленных» ацетилаторов преобладает QR-1855, а у «быстрых» — QR-1896. Эти метаболиты могут оказывать длительное влияние на показатели гемодинамики (в течение 7–9 дней после прекращения 24-часовой инфузии левосимендана)	1 ч T _{1/2} метаболитов — 75–80 ч	Более 95% дозы препарата выводится в течение 1 недели в виде неактивных метаболитов. Незначительная часть дозы выводится почками в неизмененном виде. Активные метаболиты подвергаются конъюгации или почечной фильтрации и выводятся преимущественно почками

тромбоцитопенического побочного эффекта и быстрого развития толерантности к препарату.

Эноксимон — селективный ингибитор ФДЭ-III, который в 10 раз менее эффективен, чем милринон. Пациентам с нормальным САД в начале лечения препарат вводится болюсно, далее в виде непрерывной инфузии. Он в основном метаболизируется в печени, а активные сульфоксидные метаболиты выводятся через почки. Как и в случае милринона, доза должна быть уменьшена при появлении почечной недостаточности. Это редко вызывает тромбоцитопению.

Фармакокинетика. Основные фармакокинетические параметры препаратов из группы негликозидных инотропных средств представлены в табл. 2.22.

Дозирование (см. табл. 2.21).

Лекарственные взаимодействия инотропных препаратов. Эффективность и безопасность инотропных препаратов зависят от дозы. Сердечный выброс увеличивается в зависимости от дозы препарата, однако одновременно с этим увеличивается и риск развития нежелательных эффектов. Когда инотропные средства с различными механизмами действия применяются совместно, их инотропное действие потенцируется. Применение низких доз допамина и добутамина — часто используемая комбинация в повседневной практике для увеличения диуреза. При прогрессирующей СН, устойчивой к добутамину, левосимендан может быть добавлен к инфузии добутамина для улучшения клинических и гемодинамических результатов. Комбинация добутамина, влияющего на активность β_1 -адренорецепторов, с милриноном или амриноном, механизм действия которых связан с уменьшением распада цАМФ, обеспечивает аддитивный инотропный эффект.

2.2.10. Сердечные гликозиды

Сердечные гликозиды используются как лекарственные средства уже более 200 лет. В настоящее время эта группа препаратов рекомендована в основном пациентам с систолической дисфункцией левого желудочка и мерцательной аритмией или с застойной сердечной недостаточностью с синусовым ритмом и остаточны-

ми симптомами, несмотря на максимальную альтернативную терапию.

Сердечные гликозиды — это вещества растительного происхождения. С лечебной целью применяются препараты, полученные из следующих растений:

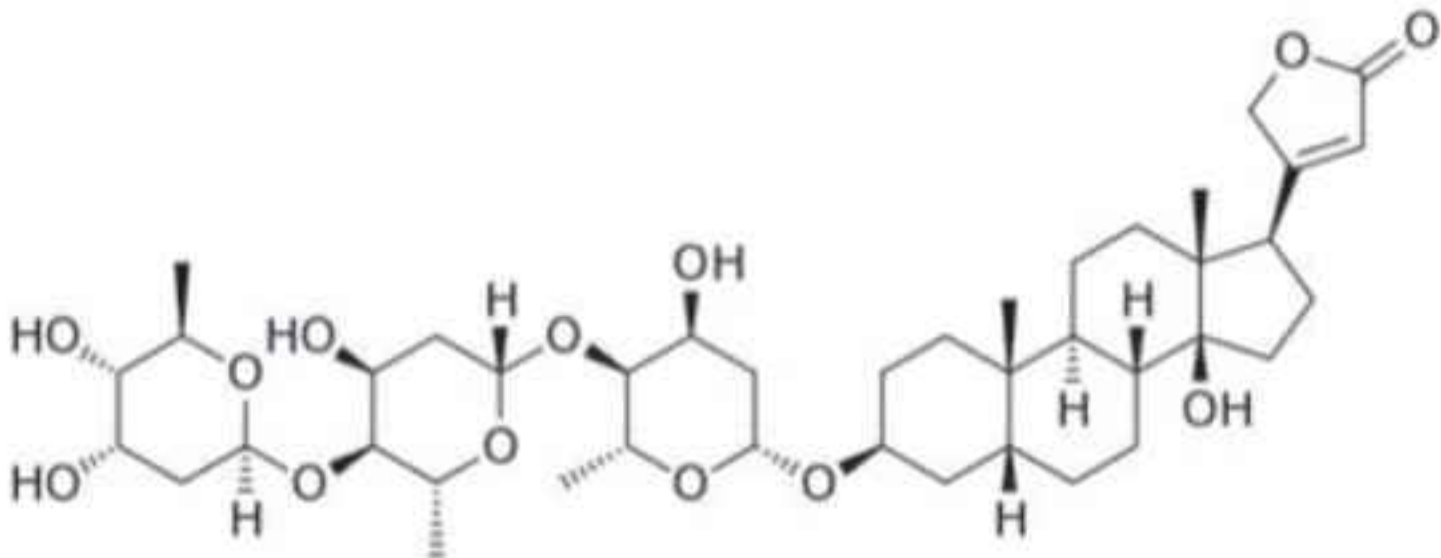
- наперстянки пурпурной (*Digitalis purpurea*) — дигитоксин;
- наперстянки шерстистой (*Digitalis lanata*) — дигитоксин, целанид;
- строфантина Комбе (*Strophanthus Kombe*) — строфантин К;
- ландыша (*Convallaria*) — коргликон.

Все представители группы сердечных гликозидов имеют схожее химическое строение. В основе их молекулы лежит стероидное ядро с ненасыщенным лактонным кольцом в положении 17 и одним (или более) углеводным остатком в положении 3.

Существуют два препарата для приема внутрь — дигоксин (табл. 2.23) и дигитоксин.

Таблица 2.23

Химическая структура дигоксина

Молекулярная формула	Структура
$C_{41}H_{64}O_{14}$	

Дигоксин благодаря своим более благоприятным фармакокинетическим характеристикам сегодня считается основным представителем сердечных гликозидов.

Механизм действия, фармакодинамические и фармакокинетические свойства. Натриевая помпа, или Na^+/K^+ -АТФаза, является активной транспортной системой ионов натрия и калия. Она является членом семейства АТФаз Р-типа мембрановстроенных белков и непосредственно отвечает за поддержание низкого внутриклеточного соотношения Na^+/K^+ посредством активного транспорта этих ионов через плазматическую мем-

брану с помощью гидролиза АТФ для обеспечения необходимой энергии. Na^+/K^+ -АТФаза контролирует множество важных клеточных функций. В частности, она поддерживает потенциал электрической мембраны, который необходим для сокращения мышц и многих других клеточных функций, которые зависят от необходимых натриево-калиевых градиентов. Натриевая помпа также может управлять вторичными активными со-/контртранспортерами, которые связаны с градиентом внеклеточного к внутриклеточному (Na^+), такими как $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник.

Сердечные гликозиды избирательно и обратимо подавляют мембранную Na^+/K^+ -АТФазу, соединяясь с определенным участком внеклеточного домена ее α -субъединицы (рис. 2.6, см. вклейку).

Положительный инотропный эффект. Во время деполяризации кардиомиоцитов происходит вход Na^+ и Ca^{2+} внутрь клетки. Ионы кальция поступают в клетку через медленные Са-каналы, вызывая высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума. Чем выше содержание кальция в цитоплазме, тем сильнее сокращение. В фазу реполяризации Ca^{2+} транспортируется в саркоплазматический ретикулум Ca^{2+} -АТФазой, а также выводится из клетки $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменником и Ca^{2+} -АТФазой сарколеммы.

Функционирование $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника зависит от уровня Na^+ в клетке. Сердечные гликозиды, ингибируя Na^+/K^+ -АТФазу, нарушают выведение Na^+ , что приводит к накоплению его в цитоплазме клеток. Данные электролитные изменения приводят к снижению трансмембранного электрохимического градиента для Na^+ , от которого зависит выведение Ca^{2+} в фазу реполяризации. В связи с этим в саркоплазматический ретикулум закачивается большее количество Ca^{2+} , и во время деполяризации уровень Ca^{2+} будет выше, что в итоге увеличивает сократимость миокарда.

Антиаритмический эффект. Влияние сердечных гликозидов на различные отделы сердца (предсердия, желудочки) и водители ритма неодинаково. Данные отличия обусловлены как прямым влиянием гликозидов на кардиомиоциты, так и их опосредованным действием (подавление нейрогуморальной активности).

В терапевтических дозах сердечные гликозиды уменьшают автоматизм клеток синусового и АВ-узла и повышают их максимальный диастолический потенциал, что связано с повышением парасимпатического и снижением симпатического тонуса. Увеличивается продолжительность эффективного рефрактерного периода АВ-узла и замедляется скорость АВ-проведения.

Влияние на нейрогуморальную активность. Развитие сердечной недостаточности сопровождается выраженной активацией симпатической системы, которая исходно осуществляется как компенсаторный эффект, необходимый для поддержания насосной функции сердца. Отчасти оно связано со снижением чувствительности барорефлекса, вследствие чего снижается барорефлекторное подавление симпатического тонуса. Сердечные гликозиды оказывают прямое влияние на чувствительность барорефлекса с рецепторов синокаротидной зоны.

В настоящее время в клинической практике в большинстве своем применяется дигоксин, обладающий оптимальными фармакодинамическими свойствами и доказанной клинической эффективностью. Назначение других сердечных гликозидов для длительной терапии у больных ХСН не обосновано.

На данный момент отсутствуют достоверные сведения об изучении влияния дигоксина на ЧСС и снижение смертности у пациентов с систолической ХСН. Данные, полученные в ретроспективном клиническом исследовании AFFIRM, в котором дигоксин назначался пациентам с фибрилляцией предсердий, не выявили статистически значимой связи между применением дигоксина и прогнозом больных.

Метаанализ результатов рандомизированных клинических исследований показал, что дигоксин достоверно не оказывает влияния на риск смерти больных ХСН (без оценки характера ритма сердца).

В связи с вышеизложенным считается, что на данный момент назначение дигоксина может быть рассмотрено у пациентов с ХСН II–IV ФК с систолической дисфункцией на фоне фибрилляции предсердий для урежения ЧСС, упорядочения ритма, возможного улучшения прогноза и снижения риска госпитализации (IIa C).

Результаты проспективного клинического исследования DIG, в котором изучалось применение дигоксина у пациентов с ХСН и синусовым ритмом, показали, что дигоксин достоверно снижает риск госпитализаций, но не влияет на риск смерти. Наибольшую эффективность дигоксин показал в группе пациентов с выраженной ХСН III–IV ФК, ФВ ЛЖ менее 25% и большими размерами сердца.

Также в исследовании DIG было показано, что дигоксин в низких дозах (концентрация в плазме крови до 0,9 нг/мл) позволяет достоверно снижать риск смерти больных ХСН с синусовым ритмом на 6% и риск обострений ХСН на 30%.

Из этого можно сделать вывод, что у пациентов, страдающих ХСН с ФВ ЛЖ менее 40% и синусовым ритмом, применение дигоксина должно быть рассмотрено при недостаточной эффективности основных средств терапии декомпенсации для снижения риска повторных госпитализаций (IIb B).

Пути введения дигоксина — пероральный и внутривенный. Биодоступность у дигоксина при пероральном приеме составляет 70–80%, но у некоторых людей (около 10% от всей популяции) в кишечнике обитает микроорганизм *Eubacterium lentum*, который превращает дигоксин в неактивные метаболиты. Препарат имеет достаточно большой объем распределения, поэтому склонен к кумуляции. Дигоксин главным образом накапливается в мышечной ткани (скелетных мышцах), поэтому дозу нужно пересчитывать на тощую массу тела. Препарат плохо выводится из организма путем перитонеального диализа и гемодиализа.

Пациентам с нормальной функцией почек или немного сниженной СКФ дигоксин назначается один раз в сутки, что позволяет в течение недели достичь стационарной концентрации (C_{ss}). Выводится препарат в основном почками в неизмененном виде.

Дигоксин способен проникать через плаценту.

При хронической почечной недостаточности снижается объем распределения дигоксина, поэтому при этом состоянии необходимо снижать дозу препарата.

Изменение pH , некоторые поражения сердца, электролитные нарушения (гипокалиемия) могут повышать риск развития гликозидной интоксикации (табл. 2.24).

Таблица 2.24

Фармакокинетические характеристики дигоксина

Всасывание в кишечнике, %	Вариабельно, 70–80
F, %	60–80
Способность к кумуляции	+
T _{max} , ч	1–2
Связь с белками, %	25
Vd, л/кг	5
Метаболизм	В печени
Выведение, %	Почками (60–80) в неизмененном виде
T _{1/2}	Около 40 ч

Терапевтическая концентрация дигоксина в плазме крови составляет 0,5–2 нг/мл.

Нарушение функции почек/печени. При нарушении выделительной функции почек необходимо уменьшить дозу дигоксина: при СКФ = 50–80 мл/мин средняя поддерживающая доза составляет 50% от средней поддерживающей дозы для лиц с нормальной функцией почек. При СКФ менее 10 мл/мин — 25% от обычной дозы.

Показания:

- в составе комплексной терапии ХСН II (при наличии клинических проявлений) и III–IV ФК;
- тахисистолическая форма мерцания и трепетания предсердий пароксизмального и хронического течения (особенно в сочетании с ХСН).

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к препарату;
- гликозидная интоксикация;
- синдром WPW;
- АВ-блокада 2-й степени, перемежающаяся полная блокада;
- детский возраст до 3 лет (**дигоксин**);
- пациенты с редкими наследственными заболеваниями (непереносимость фруктозы и синдром нарушения всасывания глюкозы/галактозы или недостаточности сахарозы/изомальтозы) (**дигоксин**).

Нежелательные эффекты. Отмечаемые побочные эффекты считаются начальными признаками передозировки. Основные симптомы гликозидной интоксикации представлены в табл. 2.25.

Таблица 2.25

Признаки гликозидной интоксикации

Органы и системы	Признаки
Сердечно-сосудистая система: 1) аритмии 2) нарушение проводимости 3) изменения на ЭКГ	1) желудочковая экстрасистолия, пароксизмальная желудочковая тахикардия, узловая тахикардия, мерцание и трепетание предсердий; 2) нарушение СА- и АВ-проведения (СА-блокада, АВ-блокада); 3) снижение сегмента <i>ST</i> с образованием двухфазного зубца <i>T</i>
Пищеварительный тракт	Анорексия, тошнота, рвота, диарея, абдоминальные боли
Центральная нервная система	Нарушение сна, головная боль, головокружение, дезориентация и спутанность сознания (преимущественно у пациентов пожилого возраста), одноцветные зрительные галлюцинации
Органы чувств	Окрашивание видимых предметов в желто-зеленый цвет, мелькание «мушек» перед глазами, снижение остроты зрения, микро- и макропсии
Прочие	Гипокалиемия

Лечение гликозидной интоксикации: отмена сердечных гликозидов, назначение активированного угля (для уменьшения всасывания), введение антидотов (димеркаптопропансульфонат натрия (унитиол), натрий-кальцевого эдетата (ЭДТА), антитела к дигоксину (антидигоксин), симптоматическая терапия. Проводить постоянное мониторирование ЭКГ.

Антидигоксин — Fab-фрагменты антител к дигоксину. Дозу рассчитывают на основании общей принятой дозы дигоксина или его общего содержания в организме.

Содержимое флакона (38 мг) нейтрализует 500 мкг дигоксина и дигитоксина.

Расчет по дозе дигоксина (дигитоксина):

- доза дигоксина (мг) $\times 0,8/0,5$ (при приеме внутрь);
- доза дигоксина или дигитоксина (мг)/0,5 (при внутривенном введении дигоксина или приеме дигитоксина внутрь).

При гипокалиемии применяются соли калия: в экстренных ситуациях показано внутривенное капельное введение 2% или 4% раствора калия хлорида.

При желудочковой тахикардии показано медленное внутривенное введение лидокаина (в течение 2–4 мин) в начальной дозе 1–2 мг/кг массы тела, с последующим переходом на капельное введение со скоростью 1–2 мг/мин.

При АВ-блокаде 2–3-й степени не следует назначать лидокаин и соли калия до тех пор, пока не будет установлен искусственный водитель ритма. Кардиоверсия может спровоцировать фибрилляцию желудочков. Для лечения брадиаритмий и АВ-блокады показан атропин. При АВ-блокаде 2–3-й степени, асистолии и подавлении активности синусового узла показана установка водителя ритма. Клинически значимые взаимодействия дигоксина с другими лекарственными средствами представлены в табл. 2.26.

Таблица 2.26

Лекарственные взаимодействия

Препарат	Механизм	Изменение сы- роточной концен- трации дигоксина*
Фармакокинетические взаимодействия		
Холестирамин, каолин/ пектин, неомицин, суль- фасалазин, алюминий- содержащие антациды	Снижение всасывания дигоксина	Снижается на 25%
Пропафенон, хинидин, хинин, верапамил, амио- дарон	Снижение почечного клиренса дигоксина и объема распреде- ления	Повышается на 70–100%
Левотироксин	Повышение объема распреде- ления и почечного клиренса дигоксина	Снижается в раз- личной степени
Эритромицин, омепразол	Усиление всасывания дигоксина	Повышается на 40–100%
Антибиотики широкого спектра действия	Антибиотики подавляют кишечную микрофлору, поэтому уменьшает- ся разрушение дигоксина в ЖКТ	Увеличивается биодоступность ди- гоксина
Сальбутамол	Повышение объема распределе- ния дигоксина	Снижается на 30%

Продолжение ↗

Окончание табл. 2.26

Препарат	Механизм	Изменение сывороточной концентрации дигоксина*
Каптоприл, дилтиазем, нифедипин, нитрендипин	Умеренное переменное снижение клиренса и объема распределения дигоксина	Повышается в различной степени
Циклоспорин	Может нарушать функцию почек и как следствие снижать клиренс дигоксина	Повышается в различной степени
Спиронолактон	Снижает скорость выделения дигоксина	Повышается
<i>Фармакодинамические взаимодействия</i>		
БАБ, верапамил, дилтиазем, флекаинид, дизопирамид, бепридил	Замедление СА- или АВ-проводения или снижение автоматизма	—
Диуретики, вызывающие гипокалиемию, ГКС, инсулин, β -адреномиметики, амфотерицин В	Снижение содержания K^+ в сыворотке и тканях, повышение автоматизма, усиление ингибирующего действия дигоксина на Na^+, K^+ -АТФазу	—
Адренергические средства	Повышение автоматизма	—
Верапамил, дилтиазем, БАБ	Снижение сократимости миокарда	—

* Количественные данные приблизительны, при необходимости следует контролировать сывороточную концентрацию.

Дозирование. Доза дигоксина зависит от необходимости быстрого достижения терапевтического эффекта.

Умеренно быстрая дигитализация (24–36 ч) применяется в экстренных ситуациях. Суточная доза 0,75–1,25 мг, разделенная на два приема, под контролем ЭКГ перед каждой последующей дозой. После достижения насыщения переходят на поддерживающую дозу.

Медленная дигитализация (5–7 дней). Суточная доза 0,125–0,5 мг назначается 1 р./сут в течение 5–7 дней (до достижения насыщения), после чего переходят на поддерживающее лечение.

Хроническая сердечная недостаточность. У пациентов с ХСН дигоксин должен применяться в малых дозах: до 0,25 мг/сут (для

пациентов с массой тела более 85 кг до 0,375 мг/сут, а при массе тела менее 60 кг — 0,125 мг/сут).

Поддерживающая терапия. Суточная доза для поддерживающей терапии устанавливается индивидуально и составляет 0,125–0,75 мг.

Беременность и период лактации. Сердечные гликозиды проникают через плаценту. Во время родов концентрация дигоксина в сыворотке крови новорожденного и матери одинаковая. Дигоксин по безопасности применения его у беременных по классификации FDA относится к категории C.

Дигоксин выделяется в молоко матери. При необходимости терапии в этот период кормление грудью рекомендуется прекратить.

Дети. Дети в возрасте от 3 до 10 лет: насыщающая доза для детей составляет 0,05–0,08 мг/кг/сут. Эту дозу назначают в течение 3–5 дней при умеренно быстрой дигитализации или в течение 6–7 дней при медленной дигитализации. Поддерживающая доза для детей — 0,01–0,025 мг/кг/сут.

Лица пожилого и старческого возраста. У пожилых пациентов суточная доза дигоксина должна быть снижена до 0,0625–0,0125 мг.

2.2.11. Эфиры омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (омакор)

Фармакодинамика. Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3 — эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) — относятся к незаменимым (эссенциальным) жирным кислотам (НЭЖК). Омакор снижает концентрацию триглицеридов в результате уменьшения концентрации ЛПОНП, также он активно влияет на АД и гемостаз, снижая синтез тромбоксана A₂ и незначительно увеличивая время свертывания крови.

Большая часть жирных кислот окисляется в целях обеспечения энергетических потребностей.

Концентрация жирных кислот класса омега-3 в фосфолипидах плазмы крови соответствует концентрации ЭПК и ДГК, включаемых в состав клеточных мембран.

Омакор подавляет синтез триглицеридов в печени (за счет ингибирования этерификации ЭПК и ДГК). Снижению концентрации триглицеридов способствует увеличение количества пероксисом β -окисления жирных кислот. Ингибирование этого синтеза снижает уровень ЛПОНП. Омакор повышает уровень холестерина ЛПНП у некоторых пациентов с гипертриглицеридемией. Концентрацию ЛПВП омакор повышает минимально, значительно меньше, чем фибраты.

Результаты клинических исследований препарата омакор в дозе 1 г/сут в течение 3,5 лет показали значительное сокращение комбинированного показателя, включающего показатель смертности от всех причин, а также нефатального инфаркта миокарда и инсульта.

Данные эффекты связаны:

- с блокадой натрий-кальциевого насоса в кардиомиоцитах;
- блокадой позднего натриевого тока;
- блокадой кальциевых каналов L-типа;
- антагонизмом с рецепторами растяжения (при повышенном миокардиальном стрессе);
- способностью уменьшать образование пенистых клеток и воспаления на поверхности атеросклеротической бляшки;
- снижением образования свободных радикалов и уменьшением реперфузионных нарушений;
- улучшением синтеза энергии в митохондриях;
- снижением ЧСС (~2 уд./мин) и потребления кислорода.

В крупном рандомизированном клиническом исследовании GISSI-Prevenzione, в которое были включены более 11 000 пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда (менее 3 месяцев), назначение 1 г/сут омега-3 полиненасыщенных жирных кислот достоверно снижало риск общей смертности на 41%. Снижение риска внезапной смерти было особенно значимым и статистически достоверным уже через 4 месяца после начала терапии. Данные результаты подтвердили гипотезу об антиаритмическом эффекте этого препарата.

В многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании GISSI-HF омакор в дозе 1 г/сут применялся у больных ХСН на фоне оптимальной терапии. Анализ полу-

ченных данных показал, что в группе, получавшей омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, достоверно снижался риск общей смерти больных ХСН на 9%, $p = 0,041$ (среди закончивших исследование — на 14%) и количества госпитализаций на 28% (в основном связанных с желудочковыми нарушениями ритма) при длительной (более 18 месяцев) терапии. При этом количество побочных эффектов в группе лечения омакором не отличалось от плацебо.

Таким образом, назначение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в дозе 1 г/сут должно быть рассмотрено у больных ХСН II–IV ФК с СНнФВ и СНпФВ для снижения риска смерти (в том числе внезапной) и повторных госпитализаций в дополнение к основным средствам лечения ХСН (IIa B).

Фармакокинетика. Во время и после всасывания в тонком кишечнике жирных кислот класса омега-3 имеются три главных пути их метаболизма:

- 1) жирные кислоты сначала доставляются в печень, где включаются в состав различных категорий ЛП и направляются к периферическим запасам липидов;
- 2) фосфолипиды клеточных мембран заменяются фосфолипидами ЛП, после чего жирные кислоты могут выступать в качестве предшественников различных эйкозаноидов;
- 3) большая часть жирных кислот окисляется для обеспечения энергетических потребностей.

Концентрация жирных кислот класса омега-3, ЭПК и ДГК в фосфолипидах плазмы крови соответствует концентрации ЭПК и ДГК, включаемых в состав клеточных мембран.

Почечная и/или печеночная недостаточность. У некоторых пациентов наблюдалось повышение активности АСТ и АЛТ (в пределах нормы), при этом отсутствуют данные, указывающие на повышенный риск приема препарата омакор пациентами с нарушением функции печени. Необходим контроль активности АСТ и АЛТ у пациентов с признаками нарушения функции печени (особенно при приеме высоких доз — 4 капсулы).

Показания

Гипертриглицеридемия:

- эндогенная гипертриглицеридемия IV типа по классификации Фредриксона (в монотерапии) в качестве дополне-

ния к гиполипидемической диете при ее недостаточной эффективности;

- эндогенная гипертриглицеридемия IIb или III типа по классификации Фредриксона в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), когда концентрация триглицеридов недостаточно контролируется приемом статинов.

Вторичная профилактика после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, β -адреноблокаторами и иАПФ.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к активному веществу, вспомогательным веществам, а также к сое;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- беременность и период грудного вскармливания;
- омакор не следует применять у пациентов с экзогенной гипертриглицеридемией (гиперхиломикронемия I типа).

С осторожностью:

- возраст старше 70 лет;
- нарушения функции печени;
- одновременный прием с пероральными антикоагулянтами, фибратами;
- геморрагический диатез, тяжелые травмы, хирургические операции (риск увеличения времени кровотечения).

Опыт применения при вторичной эндогенной гипертриглицеридемии ограничен.

В связи с умеренным увеличением времени кровотечения (при приеме высоких доз — 4 капсулы) требуется наблюдение за пациентами, имеющими нарушения со стороны свертывающей системы крови, а также получающими антикоагулянтную терапию или препараты, влияющие на систему гемостаза. При необходимости — соответствующая коррекция дозы антикоагулянта или средств, влияющих на систему гемостаза.

Требуется контроль активности АСТ и АЛТ у пациентов с признаками нарушения функции печени (особенно при приеме высоких доз — 4 капсулы). Лекарственные взаимодейст-

вия омега-3 полиненасыщенных жирных кислот представлены в табл. 2.27.

Таблица 2.27

Лекарственные взаимодействия

Препарат	Результат взаимодействия лекарственных средств
Пероральные антикоагулянты и другие препараты, влияющие на систему гемостаза (ацетилсалициловая кислота в качестве дезагреганта, НПВС и др.)	Возрастает риск кровотечения. При необходимости — соответствующая коррекция дозы антикоагулянта или средств, влияющих на систему гемостаза
Варфарин	Не приводит к каким-либо геморрагическим осложнениям, однако нужно контролировать протромбиновое время или МНО
Фибраты	Данные отсутствуют

Дозирование. Омакор принимается внутрь во время еды во избежание нежелательных явлений со стороны ЖКТ.

Гипертриглицеридемия. Начальная доза составляет 2 капсулы в сутки. При отсутствии терапевтического эффекта возможно увеличение дозы до максимальной суточной дозы — 4 капсулы. Продолжительность лечения и повторные курсы — по рекомендации врача.

Вторичная профилактика инфаркта миокарда. Рекомендуется принимать по 1 капсуле в сутки. Продолжительность лечения и повторные курсы — по рекомендации врача.

Беременность и период лактации. Клинические данные по применению во время беременности отсутствуют. Назначать омакор беременным следует с осторожностью, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы.

Препарат омакор противопоказан в период грудного вскармливания. Если прием препарата омакор необходим в период кормления грудью, грудное вскармливание надо отменить.

Детский возраст. Омакор противопоказан у пациентов младше 18 лет, так как эффективность и безопасность препарата у детей не изучалась.

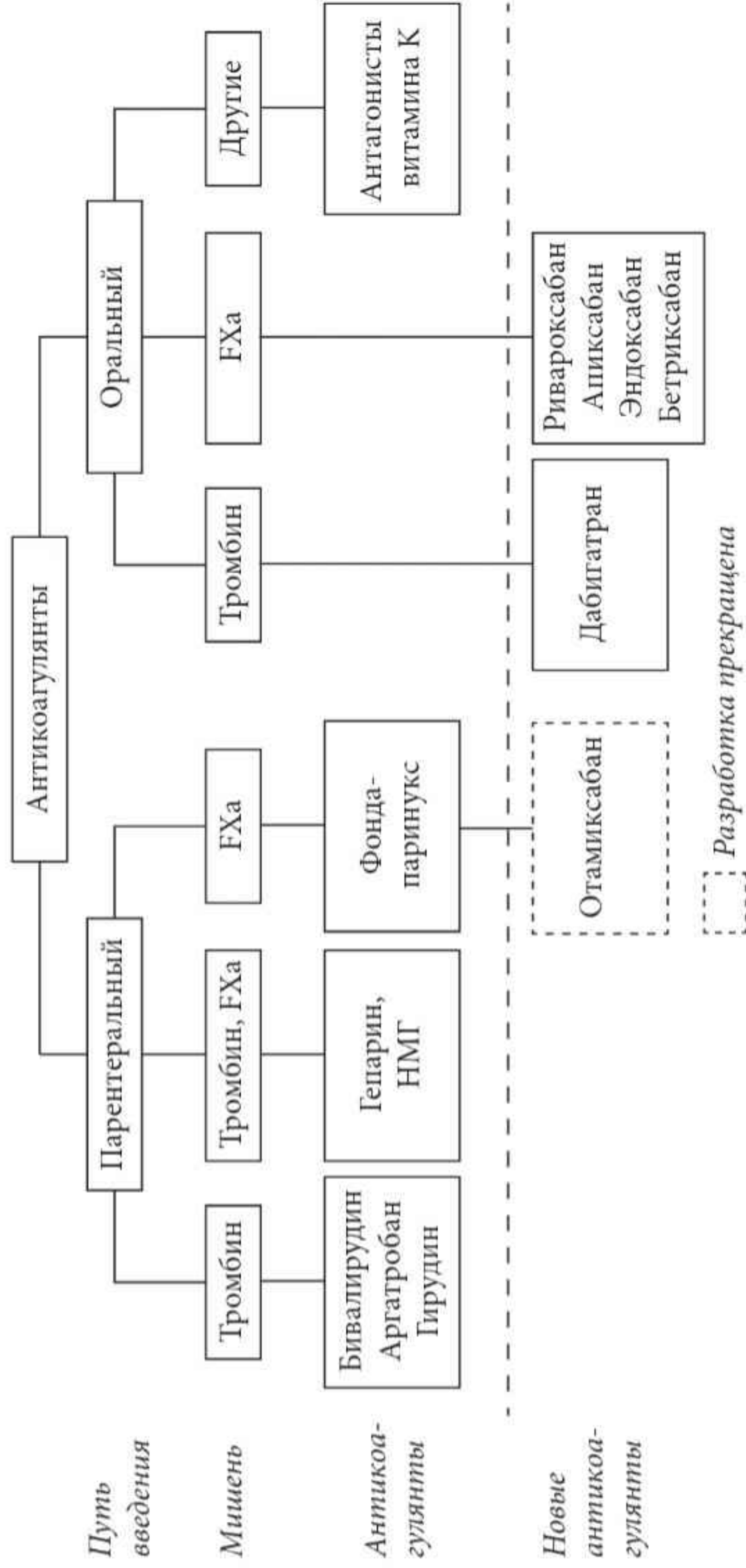


Схема 2.3. Классификация антикоагулянтов

2.2.13. Низкомолекулярные гепарины (НМГ)

Механизм действия НМГ. НМГ действуют на факторы свертывания через антитромбин III, но отличаются от нефракционированного гепарина следующими свойствами:

- в большей степени угнетают активность фактора Ха, чем фактора IIa, так как большинство фракций НМГ состоит из коротких полисахаридных цепей, содержащих менее 18 сахаридных единиц;
- обладают большей биодоступностью при подкожном введении (90 и более процентов);
- при подкожном введении действуют продолжительно, что позволяет их вводить 1–2 раза в сутки;
- в меньшей степени связываются с белками плазмы, с эндотелиальными клетками и макрофагами по сравнению с нефракционированным гепарином (НФГ), оказывая более стабильное действие;
- меньше риск развития кровотечения, нет необходимости осуществлять постоянный контроль показателей свертываемости крови по сравнению с НФГ;
- реже вызывают аутоиммунную тромбоцитопению, так как в меньшей степени образуют иммуногенный комплекс с фактором 4 тромбоцитов;
- реже вызывают остеопороз.

К НМГ относятся: эноксапарин натрия, надропарин кальция, дальтепарин натрия, ревипарин натрия.

2.2.14. Оральные антикоагулянты

Наиболее широко сегодня в клинической практике среди непрямых антикоагулянтов применяется варфарин.

Механизм действия антикоагулянтов непрямого действия связан с ингибированием синтеза в печени белков плазмы крови, зависящих от витамина К. Это II, VII, IX, X факторы (рис. 2.7). Витамин К необходим для образования функционально полноценных факторов, так как выполняет роль кофермента в реакции γ -карбоксилирования глутаминовых кислот. Коферментную активность имеет восстановленная форма витамина К — гидрохинон. В процессе карбоксилирования витамина К гидрохинон

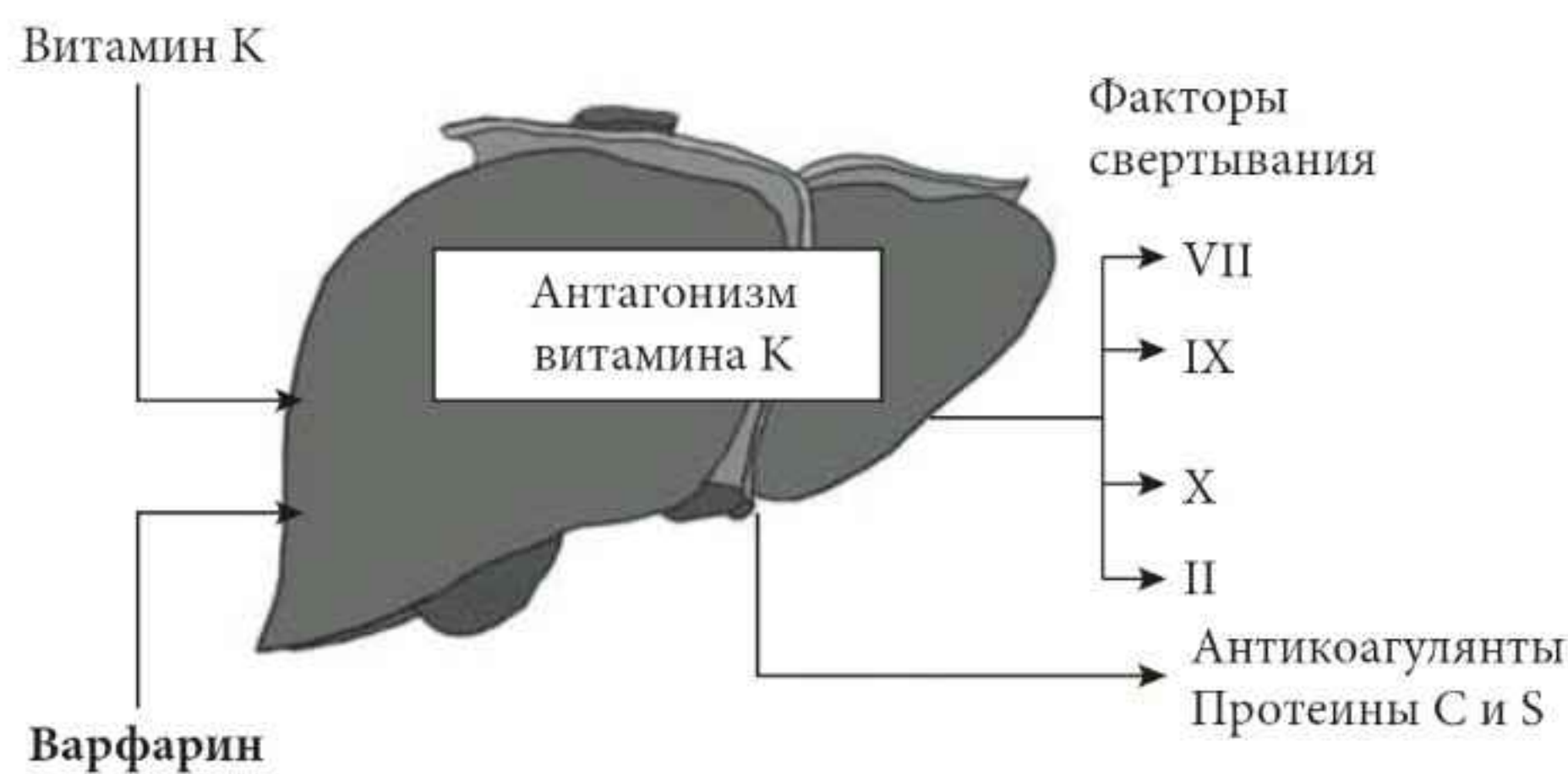


Рис. 2.7. Механизм действия варфарина

окисляется с образованием неактивного витамина К — эпоксида. Антикоагулянты непрямого действия препятствуют превращению неактивного витамина К-эпоксида в активный витамин К-гидрохинон под действием эпоксидредуктазы и DT-диафоразы, ингибируя эти ферменты.

Витамин К может превращаться в гидрохинон и с помощью другого фермента — хинонредуктазы. Данный фермент проявляет свою активность при высоких концентрациях витамина К и менее чувствителен к кумаринам, поэтому при передозировке не прямых антикоагулянтов в качестве антидота используют витамин К в высоких дозах.

Антикоагулянты непрямого действия снижают концентрацию факторов свертывания в крови не сразу. Их действие характеризуется латентным периодом. Время достижения постоянной активности каждого фактора определяется их $T_{1/2}$ (табл. 2.28).

Таблица 2.28

Период полувыведения факторов свертывания

Фактор свертывания	$T_{1/2}$, ч
VII	6
IX	24
X	36
Протромбин	50
Протеин С	8
Протеин S	30

Варфарин у пациентов с ФП снижает риск тромбоэмболических осложнений на 64%.

Апиксабан и **ривароксабан** — мощные прямые ингибиторы Ха-фактора свертывания, обратимо и селективно блокируют активный центр фермента. Апиксабан ингибирует свободный и связанный Ха-фактор, а также активность протромбиназы (табл. 2.29). Апиксабан опосредованно ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином. Благодаря ингибированию активности Ха-фактора апиксабан предотвращает образование тромбина и тромбов. На фоне терапии апиксабаном не требуется проведения рутинного мониторинга его антикоагулянтного эффекта.

Таблица 2.29

Механизм действия новых оральных антикоагулянтов (НОАК)

Препарат	Механизм действия
Дабигатран	Пероральный прямой ингибитор тромбина
Ривароксабан	Пероральный прямой ингибитор фактора Ха
Апиксабан	Пероральный прямой ингибитор фактора Ха

Таблица 2.30

Характеристика фармакокинетических параметров низкомолекулярных гепаринов

Параметр	Препарат		
	дальтепарин натрия	надропарин кальция	эноксапарин натрия
Способ получения	Деполимеризация азотистой кислотой		Бензилирование с последующим щелочным гидролизом
Средняя молекулярная масса, Да	5000	4500	4500
Биодоступность (п/к), %	87	98	100
T _{1/2} , ч	в/в: 1,8–2,3 п/к: 3–5	в/в: 2,2–3,5 п/к: 2,3–3,8	в/в: 3,8–4,0 п/к: 4,6–5,9
Соотношение активности против Ха к IIa	2,0	3,0	3,3

Дабигатран этексилат — низкомолекулярный неактивный предшественник дабигатрана. После приема внутрь и всасывания в ЖКТ дабигатрана этексилат под действием эстераз печени и плазмы крови превращается в дабигатран. Дабигатран — мощный конкурентный обратимый прямой ингибитор тромбина. Функция тромбина заключается в превращении фибриногена в фибрин, поэтому угнетение активности тромбина предотвращает образование тромба. Дабигатран оказывает ингибирующее действие на свободный тромбин, тромбин, связанный с фибриновым сгустком, и вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов.

Фармакокинетика. Основные фармакокинетические характеристики низкомолекулярных гепаринов, варфарина и НОАК представлены в табл. 2.30–2.32.

Таблица 2.31

Характеристика фармакокинетических параметров варфарина

Связь с белками, %	97–99
T _{max} , ч	4
T _{1/2} (при однократном приеме), ч	20–60 (в среднем около 40)
Способность к кумуляции	Кумулируется
Метаболизм Наличие активных метаболитов	Печень (система цитохром Р450) Нет
Путь выведения	Почки

Таблица 2.32

Характеристика фармакокинетических параметров новых оральных антикоагулянтов

Параметр	Препарат		
	дабигатран	ривароксабан	апиксабан
Абсорбция в зависимости от приема пищи	Не изменяется	Увеличивается на 39%	Не изменяется
Пролекарство	Да	Нет	Нет
Биодоступность, %	6,5	80–100	50

Продолжение ↗

Окончание табл. 2.32

Параметр	Препарат		
	дабигатран	ривароксабан	апиксабан
Время достижения максимальной концентрации, ч	0,5–2	2–4	3–4
Метаболизм в печени: участие CYP3A4	Нет	Да (элиминация)	Да (элиминация; небольшая роль CYP3A4)
Субстрат для белков — переносчиков Р-гликопротеина	+	+	+
T _{1/2} , ч	12–14	5–13	Около 12
Экскреция	85% через почки	2/3 через печень, 1/3 через почки	25% через почки, 75% с калом

Почечная и/или печеночная недостаточность. *Ривароксабан* противопоказан пациентам с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией, обуславливающей клинически значимый риск кровотечения. У больных циррозом печени и печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по Чайлду–Пью) средняя AUC ривароксабана значительно повышена (в 2,3 раза) по сравнению со здоровыми добровольцами. Подавление активности фактора Ха выражено сильнее (в 2,6 раза), чем у здоровых добровольцев. Протромбиновое время в 2,1 раза превышало показатели у здоровых добровольцев. Данные по пациентам с печеночной недостаточностью класса С по классификации Чайлда–Пью отсутствуют. Поэтому у пациентов с циррозом печени и нарушением функции печени класса В и С по классификации Чайлда–Пью прием ривароксабана противопоказан.

У пациентов с почечной недостаточностью увеличение экспозиции ривароксабана обратно пропорционально степени снижения почечной функции. У пациентов с почечной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени тяжести наблюдается 1,4-; 1,5- и 1,6-кратное увеличение концентраций ривароксабана в плазме крови по сравнению со здоровыми добровольцами. Подавление активности фактора Ха увеличивается

в 2 раза, а протромбиновое время — в 2,4 (у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности). У пациентов с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин следует соблюдать осторожность при назначении ривароксабана, а при клиренсе креатинина менее 15 мл/мин применять ривароксабан не рекомендуется.

Концентрация **апиксабана** коррелирует со степенью снижения функции почек. У лиц с нарушением функции почек легкой степени (клиренс креатинина от 51 до 80 мл/мин) значение AUC возрастает на 16%, при средней степени (от 30 до 50 мл/мин) — на 29%, а при тяжелой степени — на 44% по сравнению с лицами, имевшими нормальные значения клиренса креатинина. При этом нарушение функции почек не оказывало очевидного влияния на взаимосвязь между концентрацией апиксабана в плазме крови и его анти-Ха-активностью. Исследования апиксабана у пациентов с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин или находящихся на диализе не проводились.

Исследование апиксабана при тяжелой печеночной недостаточности и активной патологии гепатобилиарной системы не проводилось. Не выявлено значимых изменений фармакокинетических и фармакодинамических параметров при однократном приеме апиксабана в дозе 5 мг у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени выраженности (класс A и B по классификации Чайлда–Пью) по сравнению со здоровыми добровольцами.

Дабигатран. У добровольцев с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30–50 мл/мин) значение AUC дабигатрана после приема внутрь было в 3 раза больше, чем у лиц с неизменной функцией почек. У пациентов с тяжелыми нарушениями почек (клиренс креатинина 10–30 мл/мин) значение AUC в 6 раз превышало таковое у лиц с неизменной почечной функцией. У пациентов с ФП и умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30–50 мл/мин) концентрация дабигатрана до и после применения была в среднем в 2,29 и 1,81 раза выше, чем у пациентов без нарушения функции почек.

При умеренном нарушении функции печени (7–9 баллов по шкале Чайлда–Пью) изменений концентрации дабигатрана в плазме крови не отмечается.

Эноксапарин. При выраженной почечной недостаточности дозу корректируют в зависимости от величины клиренса креатинина: при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин профилактическая доза составляет 2000 МЕ/кг массы тела 1 р./сут; терапевтическая доза — 100 МЕ/кг массы тела 1 р./сут. При легкой и умеренной почечной недостаточности коррекции дозы не требуется.

Показания к назначению антикоагулянтов у больных ХСН представлены в табл. 2.33–2.35.

Таблица 2.33

Применение оральных антикоагулянтов при хронической сердечной недостаточности с синусовым ритмом

Препарат	Показание	Класс	Доказанность
Варфарин при МНО 2–3	Применение должно быть рассмотрено у больных ХСН I–IV ФК с ФВ ЛЖ < 40% при синусовом ритме и наличии внутрисердечного тромба для предотвращения риска тромбоэмболий, улучшения прогноза и снижения риска повторных госпитализаций	IIA	C
Варфарин при МНО 2–3	Может применяться у больных с синусовым ритмом моложе 60 лет для предотвращения риска инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений без увеличения риска кровотечений	IIb	C
Оральные антикоагулянты	Не должны применяться у всех больных ХСН I–IV ФК с ФВ ЛЖ < 40% при синусовом ритме без признаков внутрисердечного тромба, так как не снижают риск тромбоэмболий при увеличении риска кровотечений	III	B

Таблица 2.34

Применение оральных антикоагулянтов при хронической сердечной недостаточности с фибрилляцией предсердий

Препарат	Показание	Класс	Доказанность
Варфарин при МНО 2–3 или НОАК без контроля коагуляции	Применение должно быть рассмотрено у больных ХСН I–IV ФК с ФВ ЛЖ < 40% при ФП и 1 балле по CHA2DS2VASc* у мужчин и 2 баллов у женщин для предотвращения риска тромбоэмболий, улучшения прогноза и снижения риска повторных госпитализаций	IIa	A

Препарат	Показание	Класс	Доказанность
Варфарин при МНО 2–3 или НОАК без контроля коагуляции	Применяются у всех больных ХСН I–IV ФК с ФВ ЛЖ < 40% при ФП и 2 баллах по CHA2DS2VASc* у мужчин и 3 баллов у женщин для предотвращения риска тромбоэмболий, улучшения прогноза и снижения риска повторных госпитализаций	I	A
НОАК	У больных ХСН и неклапанной ФП, которым показана антикоагулянтная терапия, следует предпочесть назначение НОАК перед варфарином, учитывая большее снижение риска смерти и тромбоэмболических осложнений при одновременном снижении риска кровотечений	I	A
НОАК, перевод с варфарина	Пациенты с ХСН и ФП, уже находящиеся на терапии антагонистами витамина К (АВК), могут быть переведены на НОАК, если МНО достаточно хорошо контролируется, при хорошей приверженности к лечению и отсутствии противопоказаний к НОАК (искусственные клапаны)	IIb	A
Варфарин под контролем МНО	Должен применяться у всех больных ХСН I–IV ФК с ФВ ЛЖ < 40% при наличии искусственных клапанов вне зависимости от ритма для предотвращения риска тромбоэмболий, улучшения прогноза и снижения риска повторных госпитализаций	I	B
НОАК	Применение НОАК при клапанной ФП противопоказано	III	B
Невозможность отказа от НОАК	У больных ХСН I–IV ФК с ФВ ЛЖ < 40% при ФП и CHA2DS2VASc* ≥ 1 у мужчин и ≥ 2 баллов у женщин для предотвращения риска тромбоэмболий, улучшения прогноза должно быть рассмотрено назначение комбинации аспирина (75–100 мг/сут) + клопидогрел (75 мг/сут)	IIa	B
НОАК	Вне зависимости от риска тромбоэмболий НОАК не должны применяться у пациентов с ФП и СКФ < 30 мл/мин	III	B

* CHA2DS2VASc — шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений (см. табл. 2.35).

Пациентов с венозными тромбозами после терапии НМГ рекомендуется переводить на терапию антагонистами витамина К (варфарин) на срок до трех месяцев, а при повторных венозных тромбозах неограниченно долго (I B) (табл. 2.36).

Таблица 2.35

Определение риска тромбозов и эмболий (шкала CHA2DS2VASc)

Показатель	Балл
ХСН	1
Гипертония	1
Возраст > 75 лет	2
Диабет	1
Инсульт	2
Сердечно-сосудистые заболевания (инфаркт миокарда в анамнезе, периферический атеросклероз, атеросклеротические бляшки)	1
Возраст 64–75	1
Женский пол	1

Таблица 2.36

Схемы терапии предотвращения тромбозов и эмболий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, находящихся на постельном режиме

Схема лечения	1-й этап	2-й этап	Комментарий
НМГ + антагонисты витамина К (варфарин)	НМГ (эноксапарин) по 40 мг/сут в течение 2 недель	В дальнейшем рекомендуется переводить на терапию АВК на срок до 3 месяцев, а при повторных венозных тромбозах — неограниченно долго (I B)	При высокой эффективности длительного применения варфарина для лечения венозных тромбозов риск кровотечений возрастал до 7 раз
НМГ + дабигатран	НМГ (эноксапарин) в течение 1 недели	В дальнейшем рекомендуется переводить на терапию дабигатраном	Сравнимая эффективность с комбинацией НМГ и АВК при меньшем риске кровотечений
Терапия одним препаратом			
Ривароксабан	15 мг 2 р./сут в течение 3 недель	С переводом на 20 мг 1 р./сут до 3 месяцев. Снижение поддерживающей дозы ривароксабана до 10 мг/сут при длительном (более 3 месяцев) лечении лиц с венозными тромбозами сохраняло свою эффективность при уменьшении риска кровотечений	У больных ХСН II–IV ФК с систолической дисфункцией при наличии венозного тромбоза для снижения риска тромбозов и эмболий, улучшения прогноза и снижения риска госпитализаций (I B)

Схема лечения	1-й этап	2-й этап	Комментарий
Апиксабан	10 мг 2 р./сут в течение 7 дней	С переводом на 5 мг 2 р./сут до 3 месяцев. Снижение поддерживающей дозы апиксабана до 2,5 мг 2 р./сут при длительном (более 3 месяцев) лечении лиц с венозными тромбозами сохраняло свою эффективность при уменьшении риска кровотечений	У больных ХСН II–IV ФК и систолической дисфункцией при наличии венозного тромбоза для снижения риска тромбоэмболий, улучшения прогноза и снижения риска госпитализаций и кровотечений (I B)

При длительном использовании варфарина для лечения венозных тромбозов риск кровотечений увеличивается в 7 раз.

Применение дабигатрана вместо варфарина после терапии НМГ позволяет достичь сравнимой эффективности при более низком риске развития геморрагических осложнений (см. табл. 2.36).

В качестве альтернативы комбинации внутривенно НМГ и АВК (или дабигатрана) рекомендуется лечение ривароксабаном или апиксабаном (см. табл. 2.36).

Шкала HAS-BLED позволяет оценить риск большого кровотечения при мерцательной аритмии. Под большим кровотечением подразумевается любое интракраниальное кровоизлияние, кровотечение, требующее госпитализации, сопровождающееся снижением гемоглобина или требующее гемотрансфузии (табл. 2.37).

Противопоказания к НМГ:

- гиперчувствительность, в том числе к НМГ или другим низкомолекулярным гепаринам и/или гепарину;
- аневризма сосудов головного мозга или расслаивающая аневризма аорты (за исключением хирургического вмешательства);
- геморрагический инсульт, высокий риск неконтролируемого кровотечения;
- тяжелая неконтролируемая гипертензия;
- тяжелая НМГ- или гепарининдуцированная тромбоцитопения;
- детский возраст.

Таблица 2.37

Определение риска кровотечений (шкала HAS-BLED)

Показатель	Балл
Гипертония (> 160)	1
Нарушение функции печени ¹ и/или почек ²	1
Инсульт	1
Кровотечения (любые)	1
Лабильное МНО ³	1
Возраст > 65 лет	1
Алкоголь	1
Аспирин, НПВС	1

¹ Билирубин — превышение ВГН в 2 раза или АСТ/АЛТ в 3 раза.

² Диализ, СКФ < 30 мл/мин.

³ Контроль < 60% времени; > 3 баллов = риск кровотечений. Контроль каждого из факторов снижает риск кровотечений и увеличивает безопасность лечения оральными антикоагулянтами.

Противопоказания к варфарину:

- геморрагический диатез;
- беременность;
- активные язвы желудка и кишечника;
- тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия;
- бактериальный эндокардит;
- продолжающееся тяжелое кровотечение;
- высокий риск кровотечения;
- тромбоцитопении;
- тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность;
- обтурационная желтуха;
- сахарный диабет;
- острый ДВС-синдром;
- дефицит протеинов С и S;
- кровоизлияния в головной мозг;
- отсутствие возможности лабораторного контроля;
- алкоголизм; социальная дезадаптация;
- аллергия или гиперчувствительность;
- недавно перенесенные или предполагаемые сложные операции и диагностические процедуры;
- детский возраст.

Противопоказания к НОАК:

- повышенная чувствительность к НОАК или любому вспомогательному веществу таблеток;
- клинически значимые активные кровотечения (внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровотечение и др.);
- существенный риск развития большого кровотечения из имеющегося или недавнего изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга или офтальмологическая операция, недавнее внутричерепное кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно-расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутрипозвоночные или внутримозговые сосудистые нарушения;
- заболевания печени, протекающие с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения, в том числе цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлда–Пью;
- беременность и период лактации;
- детский возраст до 18 лет;
- применение **ривароксабана** и **апиксабана** не рекомендуется у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 15 мл/мин), находящихся на диализе;
- **дабигатран** противопоказан при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);
- лечение ОКС антиагрегантами у пациентов, перенесших инсульт или ТИА;
- **дабигатран** и **апиксабан** противопоказано назначать одновременно с любыми другими антикоагулянтами, в том числе нефракционированным гепарином, НМГ (эноксапарин, дальтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс), пероральными антикоагулянтами (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), за исключением перехода лечения с/или на дабигатран или при применении НФГ

в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера;

- **дабигатран** противопоказано назначать одновременно с кетоконазолом для системного применения, циклоспорином, итраконазолом, такролимусом и дронедароном;
- наличие протезированного клапана сердца (**дабигатран**);
- врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозно-галактозная мальабсорбция (**ривароксабан** и **апиксабан**).

Побочные эффекты НМГ

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кровотворение, гемостаз): кровотечение (десневое, желудочно-кишечное, геморроидальное, маточное, из операционной раны и др.), тромбоцитопения типа I и II (иммунная), артериальный и/или венозный тромбоз («синдром тромбоцитопении с тромбозом»), тромбоэмболия.

Аллергические реакции: кожный зуд, сыпь, крапивница, лихорадка, некроз кожи, анафилактоидная реакция.

Прочие: умеренное повышение уровня печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), боль и гематома в месте инъекции.

Побочные эффекты варфарина:

- кровотечения и кровоизлияния в разные органы и ткани;
- нарушение кровообращения в конечностях или внутренних органах;
- аллергические реакции (зуд, крапивница, дерматит);
- тошнота, рвота, диарея, боли в животе;
- нарушение деятельности печени (повышение печеночных ферментов, желтуха);
- лихорадка;
- общая слабость;
- изменение картины крови;
- преходящее облысение.

Побочные эффекты НОАК:

- кровотечения и кровоизлияния в различные органы и ткани;
- аллергические реакции (зуд, крапивница, дерматит);
- тошнота, рвота, диарея, боли в животе;

- нарушение деятельности печени (повышение печеночных ферментов, желтуха);
- лихорадка;
- общая слабость;
- изменение картины крови и др.

Клинически значимые взаимодействия антикоагулянтов с другими ЛС представлены в табл. 2.38–2.40.

Таблица 2.38

Взаимодействие НМГ с лекарственными средствами

Препарат	Результат взаимодействия
Непрямые антикоагулянты, антиагреганты (тиклопидин, дипиридамо́л и др.), в том числе НПВС (ацетилсалициловая кислота, фенилбутазон, индометацин и др.), фибринолитики (альтеплаза, стрепто- и урокиназа), сульфинпиразон, пробенецид, этакриновая кислота, декстран и цитостатики (при внутривенном введении)	Усиливают гипокоагуляцию и увеличивают риск возникновения кровотечений
Протамин	Ингибирует антикоагуляционный эффект

Таблица 2.39

Взаимодействие варфарина с лекарственными средствами

Препарат	Результат взаимодействия
НПВС, дипиридамо́л, вальпроевая кислота, ингибиторы цитохрома Р450, циметидин, хлорамфеникол, слабительные средства	Повышают риск кровотечения
Диуретики	Ослабляют действие варфарина
Барбитураты, витамин К, глутетимид, гризеофульвин, диклосациллин, карбамазепин, миансерин, парацетамол, ретиноиды, рифампицин, феназон, холестирамин	Ослабляют действие варфарина
Аллопуринол, амiodарон, анаболические стероиды, аспирин и другие НПВС, гепарин, глибенкламид, глюкагон, даназол, диазоксид, дизопирамид, дисульфирам, изониазид, кетоконазол, кларитромицин, клофибрат, левамизол, метронидазол, миконазол, налидиксовая кислота, омепразол, пароксетин, прогуанил, пероральные гипогликемические средства — производные сульфаниламидов, сульфаниламиды, тамоксифен, тироксин, хинин, хинидин, флувоксамин, флуконазол, фторурацил, хинолоны, хлоралгидрат, хлорамфеникол, цефалоспорины, циметидин, эритромицин, этакриновая кислота, этанол	Усиливают действие варфарина

Таблица 2.40

Взаимодействия НОАК с лекарственными средствами

Препарат	Результат взаимодействия
Верапамил, дронедазон, амиодарон, хинидин	Увеличение концентрации препаратов в крови
ИПП, блокаторы H ₂ -гистаминовых рецепторов	Уменьшение биодоступности дабигатрана
Индукторы печеночного метаболизма (CYP3A4)	Могут снижать концентрацию ривароксабана в крови и его эффекты. Для апиксабана эти взаимодействия менее значимы, так как только небольшая его часть метаболизируется через печень
Ингибиторы печеночного метаболизма (CYP3A4): противогрибковые препараты азоловой группы (кетоназол, итраконазол и др.), ингибиторы протеаз ВИЧ (ритонавир)	Могут увеличивать концентрацию ривароксабана в крови и его эффекты. Для апиксабана эти взаимодействия менее значимы, так как только небольшая его часть метаболизируется через печень
Антикоагулянты, дезагреганты, НПВС	Увеличивают риск кровотечения

Дозирование. Схемы дозирования НОАК в зависимости от наличия факторов риска и сопутствующей патологии представлены в табл. 2.41.

Таблица 2.41

Дозирование НОАК при хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий

Особые клинические состояния	Препарат		
	дабигатран	ривароксабан	апиксабан
ХСН + ФП	110 мг 2 р./сут или 150 мг 2 р./сут	20 мг 1 р./сут	5 мг 2 р./сут
Клиренс креатинина 15–49 мл/мин	—	15 мг 1 р./сут	—
Возраст 80 лет и старше	—	—	2,5 мг 2 р./сут
Масса тела 60 кг и менее	—	—	2,5 мг 2 р./сут
Сывороточный креатинин 133 мкмоль/л и выше	—	—	2,5 мг 2 р./сут

Дозирование эноксапарина

Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболии у терапевтических больных, находящихся на постельном режиме. Рекомендуемая доза эноксапарина натрия составляет 4000 МЕ/0,4 мл 1 р./сут в течение 6–14 дней.

Лечение тромбоза глубоких вен, с тромбоэмболией и без тромбоэмболии легочной артерии. Эноксапарин натрия вводится в дозе 150 МЕ/кг массы тела (1,5 мг/кг) 1 р./сут или 100 МЕ/кг (1 мг/кг) 2 р./сут. Для лиц с осложненными тромбоэмболическими нарушениями рекомендуется доза 100 МЕ/кг 2 р./сут. Длительность лечения составляет 10 дней. Желательно сразу же начать терапию пероральными антикоагулянтами, при этом терапию эноксапарином натрия необходимо продолжать до достижения достаточного антикоагулянтного эффекта (МНО = 2–3).

Дозирование варфарина. Эффективность и безопасность терапии варфарином зависит от степени коагуляции. Целевой уровень МНО составляет от 2,0 до 3,0 (табл. 2.42).

$$\text{МНО} = (\text{ПВ больного} / \text{среднее нормальное ПВ})^{\text{МИЧ}},$$

где ПВ — протромбиновое время, МИЧ — международный индекс чувствительности тромбопластина, с помощью которого определяется протромбиновое время.

Таблица 2.42

Схема титрования дозы варфарина в зависимости от значений МНО

Сутки	МНО	Доза варфарина, мг
1	—	5
2	—	5
3	< 1,5	10
	1,5–1,9	5
	2,0–3,0	2,5
	> 3,0	0
4	< 1,5	10
	1,5–1,9	7,5
	2,0–3,0	5
	> 3,0	0

Продолжение ↪

Окончание табл. 2.42

Сутки	МНО	Доза варфарина, мг
5	< 2,0	10
	2,0–3,0	5
	> 3,0	0
6	< 1,5	12,5
	1,5–1,9	10
	2,0–3,0	7,5
	> 3,0	0

При подборе дозы варфарина измерение МНО проводится один раз в 3–5 дней. После получения двух стабильных показателей в целевом диапазоне наиболее безопасно измерять МНО 1 раз в месяц.

Беременные и лактирующие женщины

Ривароксабан. Ривароксабан противопоказан при беременности из-за возможного риска кровотечения и способности проникать через плаценту. Данные о применении ривароксабана в период лактации отсутствуют. В исследованиях на животных выявлено, что ривароксабан выделяется с грудным молоком. Ривароксабан может применяться только после прекращения грудного вскармливания.

Апиксабан. По результатам доклинических исследований не обнаружено токсического влияния препарата на репродуктивную функцию. Имеются ограниченные сведения об использовании апиксабана в период беременности. Применение апиксабана при беременности не рекомендуется. При изучении апиксабана на крысах выявлено, что концентрация препарата в грудном молоке во много раз выше таковой в плазме крови (C_{\max} примерно в 8 раз выше, AUC примерно в 30 раз выше), что свидетельствует об активном транспорте препарата в грудное молоко. Нет данных о выведении апиксабана или его метаболитов с грудным молоком человека. При необходимости применения апиксабана в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Дабигатран. Данные о применении дабигатрана этексилата во время беременности отсутствуют. Потенциальный риск у человека неизвестен. В экспериментальных исследованиях не уста-

новлено неблагоприятного воздействия на фертильность или постнатальное развитие новорожденных. Женщинам репродуктивного возраста следует избегать наступления беременности на фоне терапии дабигатраном. При наступлении беременности применение препарата не рекомендуется, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск. При необходимости применения препарата в период грудного вскармливания кормление грудью рекомендуется прекратить в связи с отсутствием клинических данных.

Эноксапарин. Нет подтвержденных данных, что эноксапарин натрия проникает через плацентарный барьер. Однако он должен использоваться во время беременности только при крайней необходимости. Эноксапарин натрия не рекомендуется для применения у беременных женщин с искусственными клапанами сердца. В качестве меры предосторожности кормящим матерям, принимающим эноксапарин натрия, нужно рекомендовать избегать кормления грудью.

Варфарин быстро проникает через плаценту, оказывает тератогенное действие на плод. Может вызвать кровоточивость в конце беременности и во время родов, в связи с чем препарат не следует назначать беременным женщинам. Варфарин выводится с грудным молоком в незначительном количестве и не влияет на свертываемость крови у ребенка, поэтому препарат можно применять в период лактации. До начала применения варфарина требуется исследовать содержание витамина К у младенца во избежание у него кровотечения. Желательно воздержаться от кормления грудью в первые три дня терапии.

Дети

Ривароксабан. Данные по этой возрастной категории отсутствуют.

Апиксабан. Данные о применении препарата у детей отсутствуют.

Дабигатран. Эффективность и безопасность дабигатрана у пациентов до 18 лет не изучались, поэтому использование у детей не рекомендуется.

Эноксапарин. У детей препарат не применяется из-за отсутствия данных по безопасности и эффективности у данной категории пациентов.

Варфарин. Данные о применении варфарина у детей ограничены. Начальная доза обычно составляет 0,2 мг/кг/сут при нормальной функции печени и 0,1 мг/кг/сут — при нарушении. Поддерживающая доза подбирается в соответствии с показателями МНО. Рекомендуемые уровни МНО такие же, как и у взрослых. Решение о назначении варфарина у детей должен принимать опытный специалист.

Пациенты пожилого и старческого возраста

Ривароксабан. У пожилых пациентов концентрация ривароксабана в плазме крови выше, чем у более молодых лиц. Среднее значение AUC приблизительно в 1,5 раза превышает соответствующие значения у молодых пациентов за счет снижения общего и почечного клиренса.

Апиксабан. У пациентов пожилого возраста регистрируются более высокие значения концентрации препарата в плазме крови, чем у более молодых. Среднее значение AUC было приблизительно на 32% выше.

Дабигатран. У лиц пожилого возраста AUC выше, чем у молодых лиц, в 1,4–1,6 раза, а C_{\max} — более чем в 1,25 раза. В исследовании у пациентов с ФП подтверждено влияние возраста на экспозицию дабигатрана: исходные концентрации дабигатрана у пациентов в возрасте 75 лет и старше были примерно в 1,3 раза выше, а у пациентов моложе 65 лет — примерно на 22% ниже, чем у пациентов в возрасте 65–75 лет.

Эноксапарин. У пациентов пожилого возраста не требуется коррекция дозы, если только не нарушена функция почек.

Варфарин. Лечение пациентов пожилого возраста должно проводиться с особыми предосторожностями, так как синтез факторов свертывания и печеночный метаболизм у них снижается, вследствие чего может наступить чрезмерный эффект от действия варфарина.

Глава 3

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА

Байбулатова Е.А.

3.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Под термином «артериальная гипертония» подразумевают синдром повышения систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. при клиническом измерении. Для домашнего измерения АД в качестве критерия АГ сохранено САД ≥ 135 и/или ДАД ≥ 85 мм рт. ст. По данным суточного мониторирования АД (СМАД) диагностические пороговые точки составили для среднесуточного АД соответственно 130 и 80, дневного — 135 и 85, ночного — 120 и 70 мм рт. ст. (ESH/ESC 2018) (табл. 3.1).

Таблица 3.1

Диагностические критерии артериальной гипертонии по данным клинического и амбулаторного измерения (Клинические рекомендации ESC/ESH, 2018)

Категория	САД, мм рт. ст.		ДАД, мм рт. ст.
Клиническое АД	≥ 140	и/или	≥ 90
СМАД			
Дневное (бодрствование)	≥ 135	и/или	≥ 85
Ночное (сон)	≥ 120	и/или	≥ 70
Суточное	≥ 130	и/или	≥ 80
Домашнее АД	≥ 135	и/или	≥ 85

В клинических рекомендациях АСС/АНА (2017) порог систолического и диастолического АД снизился до 130 и 80 мм рт. ст. (табл. 3.2).

Таблица 3.2

Классификация артериальной гипертензии по АСС/АНА (2017)

САД и ДАД, мм рт. ст.	Категории АД
< 120 и < 80	Нормальное АД
120–129 и < 80	Повышенное АД
130–139 или 80–89	АГ 1 ст.
> 140 или > 90	АГ 2 ст.

Для пациентов без кардиоваскулярных заболеваний и с риском развития сердечно-сосудистой летальности в ближайшие 10 лет менее 10% пороговый уровень АД составляет > 140/90 мм рт. ст.

Выделяют следующие типы АГ: эссенциальную (первичную), частота которой составляет 90–92%, и вторичную, на долю которой приходится 8–10% всех случаев повышения АД.

Первичной (эссенциальной) АГ называют стабильное повышение АД вследствие нарушения деятельности регуляторных систем, контролирующих нормальный уровень АД при отсутствии причины для его повышения.

Вторичная АГ возникает вследствие наличия определенного заболевания, которое приводит к стабильному повышению АД. Ренопаренхиматозная АГ встречается в 1–2%, реноваскулярная АГ — в 5–34%, первичный альдостеронизм — в 8–20%, обструктивное ночное апноэ — в 25–50%; АГ, индуцированная приемом лекарственных препаратов или алкоголя, — в 2–4%, феохромоцитомы/параганглиомы — в 0,1–0,6%, синдром Иценко–Кушинга < 0,1%, гипотиреоз < 0,1%, гипертиреоз < 0,1%, коарктация аорты — в 0,1% и др.

В настоящее время около 1 млрд людей на планете страдают артериальной гипертензией. По мнению экспертов, увеличение распространенности ожирения и состояний, ассоциированных с ним, наряду с растущей продолжительностью жизни, приведут к увеличению числа «гипертоников» к 2025 г. до 1,5 млрд.

Распространенность артериальной гипертензии увеличивается с возрастом. Около 50% людей в возрасте от 60 до 69 лет страдают артериальной гипертензией. Заболеваемость у лиц старше 70 лет характеризуется еще большей распространенностью. Согласно недавнему исследованию, в США 81,5% пациентов с гипертензией знают, что они страдают данным заболеванием; 74,9% лечатся, но только у 52,5% гипертензия считается контролируемой (Go A.S. et al., 2014).

3.2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Этиология

Роль факторов внутренней среды:

- 1) генетические факторы в значительной степени определяют развитие АГ;
- 2) нарушения трансмембранного транспорта ионов;
- 3) врожденный дефект почечной регуляции экскреции натрия.

Роль факторов внешней среды;

- 1) избыточное употребление поваренной соли;
- 2) недостаточное поступление с пищей и водой кальция и магния;
- 3) курение;
- 4) алкоголь;
- 5) ожирение и гиподинамия;
- 6) психоэмоциональные стрессовые ситуации.

Патогенез

1. Повышенная активность симпатoadреналовой системы. Тонус симпатической нервной системы регулируется центрами, расположенными в стволе головного мозга, в частности в рострально-вентролатеральной области продолговатого мозга. Там находятся α_2 -адренорецепторы и имидазолиновые рецепторы I и II типа (I_1 - и I_2 -рецепторы). При возбуждении α_2 -адренорецепторов и I_1 -имидазолиновых рецепторов снижается тонус симпатической нервной системы и АД уменьшается. Возбуждение I_1 -имидазолиновых рецепторов также приводит

к уменьшению реабсорбции натрия и воды в проксимальных канальцах почек.

Активации симпатoadреналовой системы придается большое значение в патогенезе АГ. Известно, что содержание катехоламинов в плазме повышено в ранней стадии заболевания у 30–40% больных эссенциальной АГ. У больных с нормальным уровнем катехоламинов в крови обнаружилось снижение количества и/или чувствительности β -адренорецепторов и увеличение постсинаптических влияний α -адренорецепторов, что в итоге приводило к усилению вазоконстрикторных влияний катехоламинов. Дополнительный вклад в повышение АД вносят гиперсекреция ренина в ответ на рост симпатической активности, активация РААС и увеличение ОПСС и ОЦК.

Причина повышенной активности симпатoadреналовой системы может быть связана с нарушением центральной регуляции, увеличением АТ-II, постоянной высококалорийной диетой, действием стрессовых факторов и с малоподвижным образом жизни.

2. Повышенная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Различают циркулирующую и тканевую РААС. В циркулирующую РААС входят почечный ренин, ангиотензиноген плазмы (относится к α_2 -глобулинам), ангиотензин-I-превращающий фермент — карбоксипептидаза или кининаза-II, ангиотензины — I, II, III, IV, ферменты, их инактивирующие, и рецепторы для ангиотензинов. Наиболее сильное вазоконстрикторное действие, а также стимуляция секреции альдостерона и ряд других важных эффектов принадлежат АТ-II.

В настоящее время доказано существование тканевой РААС. Она содержит все компоненты ренин-ангиотензиновой системы и обнаружена во многих тканях, в том числе в кровеносных сосудах, миокарде, надпочечниках, почках, мозговой ткани (рис. 3.1).

3. Калликреин-кининовая система (ККС). Существует циркулирующая плазменная ККС (цККС) и тканевая локальная ККС (тККС), из последней наиболее изучена почечная ККС. В ККС входят прекалликреин и калликреины (плазменный и тканевой), кининогены (относятся к β_1 - и β_2 -глобулинам), брадикинин и другие кинины, ферменты, их расщепляющие, и рецепторы для брадикинина на мембранах клеток.

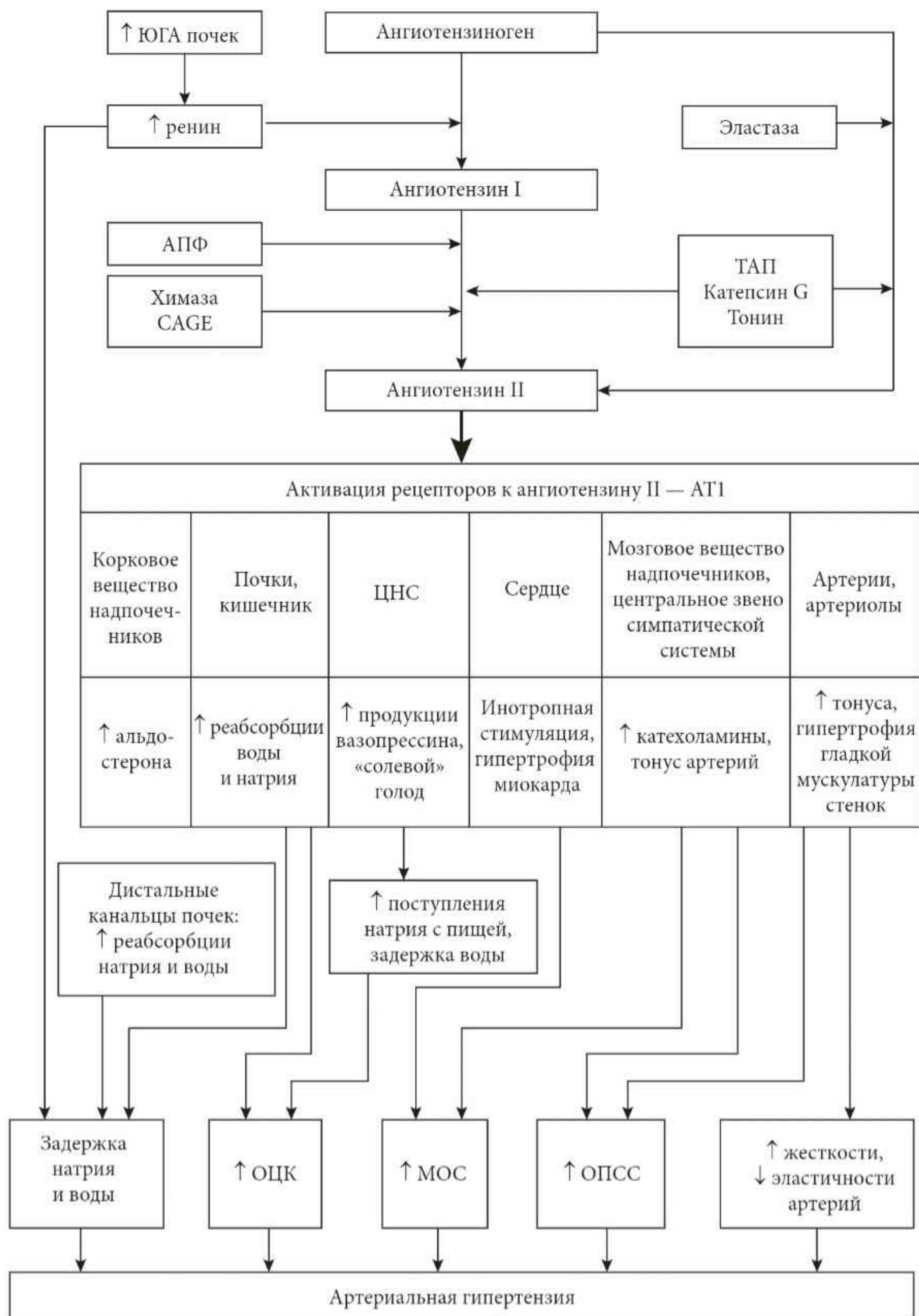


Рис. 3.1. Роль активации системы ренин–ангиотензин II–альдостерон в патогенезе артериальной гипертензии (Шевченко О.П. и др., 2001)

Брадикинин — главный эффекторный пептид ККС, образуется из брадикининогена плазмы под влиянием калликреина и под влиянием кининпревращающего фермента в почках из кинина каллидина (лиз-брадикинин). Действуя через брадикининовые рецепторы, брадикинин вызывает:

- 1) сосудорасширяющее действие;
- 2) снижает АД;
- 3) обладает натрийуретическим действием, так как стимулирует синтез в собирательных трубках и интерстициальных клетках почек простагландина Е, способствующего выраженному натрийурезу;
- 4) уменьшает антидиуретическое действие АДГ;
- 5) уменьшает высвобождение норадреналина из окончаний симпатических волокон и секрецию катехоламинов надпочечниками.

Показано снижение активности ККС у больных АГ. В результате превалирует ответ антагонистических гипертензивных факторов (РААС, симпатoadреналовой системы и др.).

4. Эндотелиальная дисфункция. Эндотелиоциты участвуют в регуляции тонуса сосудов, поскольку синтезируют наряду со многими важными веществами вазодилатирующие и вазоконстрикторные факторы.

Основным вазодилататором, продуцируемым эндотелиоцитами, является оксид азота (NO), кроме которого эндотелиоциты вырабатывают еще простациклин (простагландин I₂) и другие вазодилататоры.

Базальная или постоянная продукция NO играет очень важную роль. Она обеспечивает оптимальную степень дилатации сосудов и препятствует вазоконстрикции. NO вызывает в гладкомышечной сосудистой клетке активацию гуанилатциклазы, рост цГМФ, уменьшение Ca²⁺ и вазодилатацию. При эссенциальной АГ продукция NO понижена.

Простациклин синтезируется эндотелиоцитами из арахидоновой кислоты. Является сильным антиагрегантом в отношении тромбоцитов. Расширяет сосуды за счет увеличения синтеза цАМФ в гладкомышечных клетках и снижения их чувствительности к Ca²⁺. При эссенциальной АГ продукция простациклина понижена.

Эндотелиоциты также вырабатывают вазоконстрикторы — эндотелины (ЭТ-1, 2, 3, 4), АТ-II, тромбоксан, простагландин H_2 (PgH_2).

Наиболее сильным вазоконстриктором считается эндотелин-1. Он вызывает спазм сосудов, активируя в гладкомышечной клетке G-белки, фосфолипазу C, что приводит к повышению в клетке Ca^{2+} и сокращению клеток. Эндотелин-1 стимулирует пролиферацию гладких мышц сосудов, оказывает положительное инотропное влияние на миокард и усиливает активность РААС и симпатoadреналовой системы.

При эссенциальной АГ выявлено повышение уровня эндотелина-1 в крови.

Таким образом, эндотелиальная дисфункция (сниженная продукция вазодилататоров и повышенная – вазоконстрикторов) приводит к увеличению ОПСС, АД, к ремоделированию артерий (гипертрофия, фиброз) и снижению эластичности стенок артерий.

5. Нарушение депрессорной функции почек. Почки вырабатывают гипотензивные простагландины, главный из которых простагландин E_2 (PgE_2). Он расширяет сосуды почек, улучшает почечный кровоток, повышает экскрецию натрия и воды, ингибирует синтез ренина и АТ-II. При АГ депрессорная система почек вначале активируется, затем истощается. Уменьшается продукция кининов, PgE_2 , что способствует проявлению действия вазопрессорных механизмов и стабилизации высокого АД. Патогенез развития эссенциальной артериальной гипертензии представлен на рис. 3.2.

Измерение АД. Диагноз АГ по-прежнему основывается на данных клинического измерения АД, при этом использование амбулаторных методов измерения АД поощряется и подчеркивается взаимодополняющее значение СМАД и домашнего измерения АД. В отношении офисного измерения АД без присутствия медицинского персонала признано, что сегодня недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать его для широкого клинического использования.

Величина АД — важнейший, но не единственный фактор, определяющий тяжесть АГ, ее прогноз и тактику лечения. Большое значение имеет оценка общего сердечно-сосудистого риска, степень которого зависит от величины АД, наличия или



Рис. 3.2. Схема патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии

отсутствия сопутствующих факторов риска, субклинического поражения органов-мишеней (ПОМ) и наличия сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных заболеваний. Повышенный уровень АД и факторы риска взаимно усиливают влияние друг на друга, что приводит к увеличению степени сердечно-сосудистого риска, превышающего сумму отдельных его компонентов.

Классификация АГ в новых европейских рекомендациях дополнена стадиями заболевания (гипертонической болезни)

с учетом уровня АД, наличия факторов риска, влияющих на прогноз, поражения органов-мишеней, ассоциированного с АГ, и коморбидных состояний.

Выделяется три стадии АГ (гипертонической болезни). Стадия АГ не зависит от уровня АД, определяется наличием и тяжестью ПОМ.

Первая стадия (неосложненная) — могут быть другие факторы риска, но поражение органов-мишеней отсутствует. На этой стадии к категории высокого риска отнесены пациенты с АГ 3-й степени, независимо от количества факторов риска, а также пациенты с АГ 2-й степени с тремя и более факторами риска. К категории умеренного/высокого риска относятся пациенты с АГ 2-й степени и одним-двумя факторами риска, а также с АГ 1-й степени с тремя и более факторами риска. К категории умеренного риска — пациенты с АГ 1-й степени и одним-двумя факторами риска, АГ 2-й степени без факторов риска. Низкому либо умеренному риску соответствуют пациенты с высоким нормальным АД и тремя и более факторами риска. Остальные пациенты отнесены к категории низкого риска. Вторая стадия (бессимптомная) подразумевает наличие бессимптомного ПОМ, связанного с АГ; хроническую болезнь почек III стадии; сахарный диабет без поражения органов-мишеней и предполагает отсутствие симптомных ССЗ. Состояние органов-мишеней, соответствующее *второй стадии (бессимптомной)*, при высоком нормальном АД относит пациента к группе умеренного/высокого риска, при повышении АД 1–2-й степени — к категории высокого риска, 3-й степени — к категории высокого/очень высокого риска. *Третья стадия (осложненная)* определяется наличием симптомных ССЗ, ХБП IV стадии и выше, СД с поражением органов-мишеней. Эта стадия независимо от уровня АД относит пациента к категории очень высокого риска (табл. 3.3).

Для снижения сердечно-сосудистого риска важна роль статинов, в том числе для большего снижения риска при достижении контроля АД.

Назначение антитромбоцитарной терапии показано для вторичной профилактики и не рекомендуется для первичной профилактики пациентам без сердечно-сосудистых заболеваний.

Таблица 3.3

Классификация артериальной гипертонии по стадиям заболевания с учетом уровня артериального давления, наличия факторов риска, влияющих на прогноз, поражения органов-мишеней, ассоциированного с артериальной гипертонией, и коморбидных состояний (Клинические рекомендации ESC/ESH, 2018)

Стадия гипертонической болезни	Другие факторы риска, ПОМ и заболевания	Высокое нормальное АД	АГ 1-й степени	АГ 2-й степени	АГ 3-й степени
1-я (неосложненная)	Других факторов риска нет	Низкий риск	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
	1–2 фактора риска	Низкий риск	Умеренный риск	Умеренный/высокий риск	Высокий риск
	3 и более фактора риска	Низкий/умеренный риск	Умеренный/высокий риск	Высокий риск	Высокий риск
2-я (бессимптомная)	АГ-ПОМ, ХБП 3-й стадии или СД без ПОМ	Умеренный/высокий риск	Высокий риск	Высокий риск	Высокий/очень высокий риск
3-я (осложненная)	Симптомные ССЗ, ХБП ≥ 4-й стадии или СД с ПОМ	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

Примечание: АГ-ПОМ – поражение органов-мишеней, связанное с АГ.

У бессимптомных пациентов с АГ без сердечно-сосудистых заболеваний, ХБП и диабета рекомендуется стратификация риска с помощью модели Systemic coronary risk evaluation (SCORE).

При определении общего сердечно-сосудистого риска особое внимание необходимо уделять состоянию органов-мишеней, так как наличие их поражения способствует дальнейшему прогрессированию ССЗ, что существенно увеличивает риск смерти у таких больных по сравнению с теми, у которых имеются только факторы риска (табл. 3.4). Риск возрастает с увеличением числа пораженных органов-мишеней.

Таблица 3.4

Факторы риска, влияющие на прогноз, применяемые для стратификации общего сердечно-сосудистого риска

Факторы риска
<i>Мужской пол</i>
<i>Возраст</i> (≥ 55 лет у мужчин, ≥ 65 лет у женщин)
<i>Курение</i>
<i>Дислипидемии</i> (принимается во внимание каждый из представленных показателей липидного обмена)
Общий холестерин $> 4,9$ ммоль/л (190 мг/дл), <i>и/или</i> Холестерин липопротеидов низкой плотности $> 3,0$ ммоль/л (115 мг/дл), <i>и/или</i> Холестерин липопротеидов высокой плотности у мужчин $< 1,0$ ммоль/л (40 мг/дл), у женщин $< 1,2$ ммоль/л (46 мг/дл)
Триглицериды $> 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл)
<i>Глюкоза плазмы натощак</i> 5,6–6,9 ммоль/л (101–125 мг/дл)
<i>Нарушение толерантности к глюкозе</i> 7,8–11,0 ммоль/л
<i>Ожирение</i> (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)
<i>Абдоминальное ожирение</i> (окружность талии: ≥ 102 см у мужчин, ≥ 88 см у женщин) (для лиц европейской расы)
<i>Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний</i> (< 55 лет у мужчин, < 65 лет у женщин)
Субклиническое поражение органов-мишеней
<i>Пульсовое давление</i> (у лиц пожилого и старческого возраста) ≥ 60 мм рт. ст.
<i>Электрокардиографические признаки ГЛЖ</i> (индекс Соколова–Лайона $SV_1 + RV_{5-6} > 35$ мм; корнельский показатель $(R_{AVL} + SV_3) \geq 20$ мм для женщин, $(R_{AVL} + SV_3) \geq 28$ мм для мужчин; корнельское произведение $(R_{AVL} + SV_3)$ мм \times QRS мс > 2440 мм \times мс

Продолжение ↪

Окончание табл. 3.4

Эхокардиографические признаки ГЛЖ [индекс ММЛЖ: $> 115 \text{ г/м}^2$ у мужчин, $> 95 \text{ г/м}^2$ у женщин (ППТ)]*
Утолщение стенки сонных артерий (комплекс интима–медиа $\geq 0,9 \text{ мм}$) или бляшка в брахиоцефальных/почечных/подвздошно-бедренных артериях
Скорость пульсовой волны («каротидно-фemorальной») $> 10 \text{ м/с}$
Лодыжечно-плечевой индекс систолического давления $< 0,9^{**}$
ХБП 3-й стадии с рСКФ $30\text{--}60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ (MDRD-формула)***, или низкий клиренс креатинина $< 60 \text{ мл/мин}$ (формула Кокрофта–Голта) [#] , или рСКФ $30\text{--}60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ (формула СКD-EPI) [§]
Микроальбуминурия ($30\text{--}300 \text{ мг/л}$) или отношение альбумина к креатинину ($30\text{--}300 \text{ мг/г}$; $3,4\text{--}34 \text{ мг/ммоль}$) (предпочтительно в утренней порции мочи)
Сахарный диабет
Глюкоза плазмы натощак $\geq 7,0 \text{ ммоль/л}$ (126 мг/дл) при двух измерениях подряд, и/или $\text{HbA}_{1c} > 7\%$ (53 ммоль/моль), и/или глюкоза плазмы после нагрузки $\geq 11,1 \text{ ммоль/л}$ (198 мг/дл)
Сердечно-сосудистые, цереброваскулярные или почечные заболевания
Цереброваскулярная болезнь: ишемический инсульт, кровоизлияние в мозг, транзиторная ишемическая атака
ИБС: инфаркт миокарда, стенокардия, коронарная реваскуляризация методом ЧКВ или АКШ
Сердечная недостаточность (II–III стадии по Василенко–Стражеско)
Клинически значимое поражение периферических артерий
ХБП 4-й стадии с рСКФ $< 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$; протеинурия ($> 300 \text{ мг/сут}$)
Тяжелая ретинопатия: кровоизлияния или экссудаты, отек соска зрительного нерва

Примечание: * Только для формулы, основанной на линейных измерениях и модели ЛЖ в виде вытянутого эллипсоида вращения, согласно рекомендациям ASE: $\text{ИММЛЖ} = 0,8 \times (1,04 \times [(\text{КДР} + \text{ТЗСд} + \text{ТМЖПд})^3 - (\text{КДР})^3] + 0,6 \text{ г} / \text{ППТ} (\text{г/м}^2)$. При использовании других формул вычисления ММЛЖ, в том числе адаптированных для субъектов с повышенной массой тела, берутся другие пороговые значения.

** Определяется как методом ультразвуковой доплерографии, так и с помощью осциллометрических измерителей АД.

*** $186 \times (\text{креатинин}/88, \text{ мкмоль/л})^{-1,154} \times (\text{возраст, лет})^{-0,203}$, для женщин результат умножают на 0,742.

[#] $88 \times (140 - \text{возраст, лет}) \times \text{масса тела, кг}$
 $72 \times \text{креатинин, мкмоль/л}$, для женщин результат умножают на 0,85.

[§] Формула СКD-EPI:

Женщины (возраст/ креатинин)	$\leq 62 / \leq 0,7$	$\text{СКФ} = 144 \times (\text{креатинин} / 0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{возраст}}$
	$> 62 / > 0,7$	$\text{СКФ} = 144 \times (\text{креатинин} / 0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{возраст}}$
Мужчины (возраст/ креатинин)	$\leq 80 / \leq 0,9$	$\text{СКФ} = 141 \times (\text{креатинин} / 0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{возраст}}$
	$> 80 / > 0,9$	$\text{СКФ} = 141 \times (\text{креатинин} / 0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{возраст}}$

Решение о тактике лечения рекомендуется принимать в зависимости от исходного уровня общего сердечно-сосудистого риска.

В Европейских рекомендациях (2018) сохраняется подход к определению общего сердечно-сосудистого риска по SCORE с учетом того, что у пациентов с АГ этот риск значительно возрастает при наличии поражения органов-мишеней, связанного с АГ (особенно гипертрофии левого желудочка, ХБП).

К числу факторов, влияющих на сердечно-сосудистый прогноз у пациентов с АГ, добавлены уровень мочевой кислоты, ранняя менопауза, психосоциальные и экономические факторы, ЧСС в покое 80 уд./мин и более.

К бессимптомному поражению органов-мишеней, связанному с АГ, отнесена умеренная ХБП с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и тяжелая ХБП с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² (расчет по формуле СКД-ЕРІ), а также выраженная ретинопатия с геморрагиями или экссудатами, отеком соска зрительного нерва. Бессимптомное поражение почек также определяется по наличию микроальбуминурии или повышенному отношению альбумин/креатинин в моче.

Перечень установленных заболеваний сердечно-сосудистой системы дополнен наличием атеросклеротических бляшек при визуализирующих методах исследования и фибрилляцией предсердий.

3.3. ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Основная цель лечения больных АГ состоит в максимальном снижении риска развития осложнений АГ: фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых заболеваний, цереброваскулярной болезни и хронической болезни почек. Для достижения этой цели требуется снижение АД до целевых уровней, коррекция всех модифицируемых факторов риска (курение, дислипидемии, гипергликемия, ожирение и др.), предупреждение/замедление темпа прогрессирования и/или уменьшение выраженности (регресс) ПОМ, а также лечение имеющихся сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных заболеваний.

Целевое АД — уровень АД на фоне антигипертензивной терапии, при котором регистрируется минимальный уровень сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Установлена линейная взаимосвязь между снижением систолического АД и уменьшением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности от инсульта, ИБС и других заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Европейские рекомендации (2018) обозначили в качестве первичной цели достижение целевого уровня АД $< 140/90$ мм рт. ст. у всех пациентов (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). При условии хорошей переносимости терапии рекомендуется снижать АД до $130/80$ мм рт. ст. или ниже у большинства пациентов (класс рекомендаций I, уровень доказательности A).

В качестве целевого уровня ДАД следует рассматривать уровень ниже 80 мм рт. ст. у всех пациентов с АГ независимо от уровня риска или коморбидных состояний (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B).

Одним из нововведений европейских рекомендаций является более дифференцированный подход к достижению целевых значений АД у пожилых пациентов. Эксперты предлагают при выборе пороговых значений АД у пожилых пациентов сместить акценты с хронологического возраста на их физическое и ментальное состояние. Кроме того, предложены более низкие целевые уровни АД у пожилых пациентов. Более дифференцированно к выбору целевых уровней АД в новых рекомендациях предложено подходить и у пациентов с коморбидными состояниями. Так, у больных СД и/или ИБС предложено рассмотреть уровни САД ≤ 130 мм рт. ст. (при условии тщательного мониторингирования нежелательных явлений). У пациентов с инсультом в анамнезе следует рассмотреть целевой уровень САД 120 (< 130) мм рт. ст. Пациентам с АГ 65 лет и старше или имеющим ХБП рекомендуется достижение целевого уровня САД 130 (< 140) мм рт. ст. (табл. 3.5).

В обновленном руководстве АСС/АНА (2017) указаны новые целевые значения АД — менее $130/80$ мм рт. ст.

Достижение целевого уровня АД — важная цель антигипертензивной терапии.

Таблица 3.5

Клинические рекомендации Европейского общества кардиологов (ESH/ESC, 2018)

Возрастная группа	Целевые диапазоны клинического АД					Целевой уровень ДАД на антигипертензивной терапии, мм рт. ст.
	АГ	+ СД	+ ХБП	+ ИБС	+ ОНМК/ТИА	
18–65 лет	130 или ниже, если хорошо переносится, но не < 120	130 или ниже, если хорошо переносится, но не < 120	130–140, если хорошо переносится	130 или ниже, если хорошо переносится, но не < 120	130 или ниже, если хорошо переносится, но не < 120	70–80
65–79 лет	130–140, если хорошо переносится	130–140, если хорошо переносится	130–140, если хорошо переносится	130–140, если хорошо переносится	130–140, если хорошо переносится	70–80
> 80 лет	130–140, если хорошо переносится	130–140, если хорошо переносится	130–140, если хорошо переносится	130–140, если хорошо переносится	130–140, если хорошо переносится	70–80
	70–80	70–80	70–80	70–80	70–80	
	Целевой уровень ДАД на антигипертензивной терапии (мм рт. ст.)					

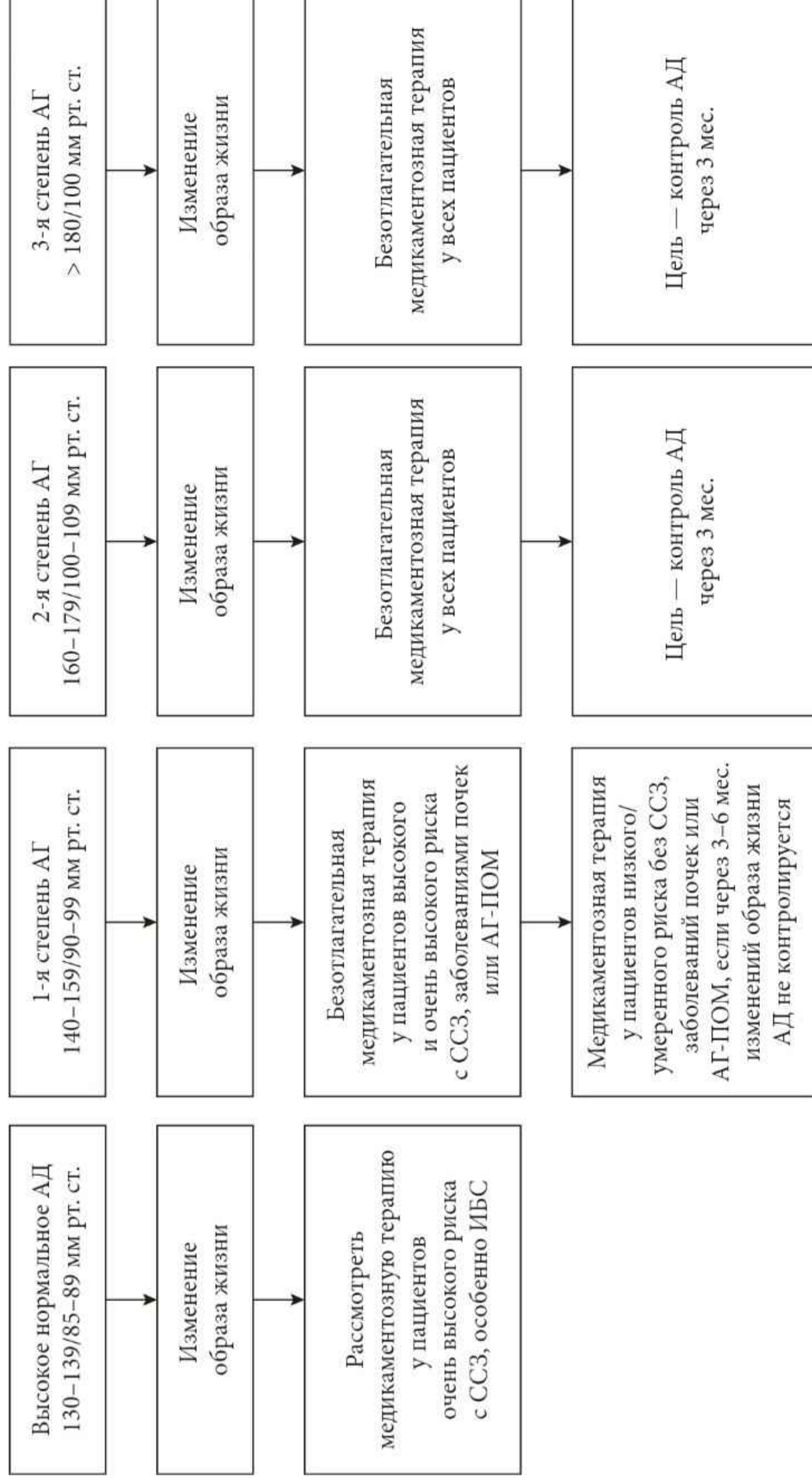


Рис. 3.3. Алгоритм принятия решения о целесообразности назначения антигипертензивной терапии

Начало изменений образа жизни и медикаментозной антигипертензивной терапии при различных уровнях клинического АД (ESH/ESC, 2018). После оценки суммарного сердечно-сосудистого риска определяется индивидуальная тактика ведения пациента. Важнейшим ее аспектом представляется решение о целесообразности назначения антигипертензивной терапии (рис. 3.3).

Всем пациентам с АГ или высоким нормальным АД рекомендуется изменение образа жизни. Время начала лекарственной терапии (одномоментно с немедикаментозными вмешательствами или отсрочено) определяется уровнем клинического АД и сердечно-сосудистого риска, наличием поражения органов-мишеней или сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 3.6).

Таблица 3.6

Пороговые значения клинического артериального давления для начала антигипертензивной терапии

Возрастная группа	Пороговые значения клинического САД для начала антигипертензивной терапии, мм рт. ст.					Пороговые значения клинического ДАД для начала антигипертензивной терапии, мм рт. ст.
	АГ	+ СД	+ ХБП	+ ИБС	+ ОНМК/ТИА	
18–65 лет	> 140	> 140	> 140	> 140 ^а	> 140	> 90
65–79 лет	> 140	> 140	> 140	> 140 ^а	> 140	> 90
> 80 лет	> 160	> 160	> 160	> 160	> 160	> 90
	> 90	> 90	> 90	> 90	> 90	
	Пороговые значения клинического ДАД для начала антигипертензивной терапии (мм рт. ст.)					

^a Лечение может быть рассмотрено у этих пациентов с очень высоким риском с высоким нормальным САД (130–140 мм рт. ст.).

При выявлении гипертензии «белого халата» или скрытой АГ рекомендуются меры по изменению образа жизни для снижения сердечно-сосудистого риска, а также регулярное наблюдение с использованием амбулаторного измерения АД (IC). У пациентов с гипертензией «белого халата» может быть рассмотрено медикаментозное лечение АГ при наличии поражения органов-мишеней, связанного с АГ, или при высоком/очень высо-

ком сердечно-сосудистом риске (IIbC), но рутинное назначение лекарств, снижающих АД, не показано (IIIC).

У пациентов со скрытой АГ следует рассмотреть назначение медикаментозной антигипертензивной терапии для нормализации амбулаторного АД (IIaC), а у пациентов, получающих лечение, с неконтролируемым амбулаторным АД — интенсификацию антигипертензивной терапии ввиду высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (IIaC).

Что касается измерения АД, нерешенным остается вопрос об оптимальном методе измерения АД у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Безотлагательное начало медикаментозной антигипертензивной терапии рекомендуется всем пациентам с АГ 2-й и 3-й степени независимо от уровня сердечно-сосудистого риска (IA), при этом целевой уровень АД должен быть достигнут не позднее, чем через 3 месяца.

У пациентов с АГ 1-й степени следует начинать с рекомендаций изменения образа жизни с последующей оценкой их эффективности в отношении нормализации АД (IIb). Пациентам с АГ 1-й степени с высоким/очень высоким сердечно-сосудистым риском, с сердечно-сосудистыми заболеваниями, заболеваниями почек или признаками поражения органов-мишеней медикаментозная антигипертензивная терапия рекомендуется одновременно с началом вмешательств по изменению образа жизни (IA). Более решительным (IA) по сравнению с рекомендациями 2013 г. выглядит подход к началу медикаментозной антигипертензивной терапии у пациентов с АГ 1-й степени с низким/умеренным сердечно-сосудистым риском без заболеваний сердца или почек, без признаков поражения органов-мишеней при отсутствии нормализации АД через 3–6 месяцев начальной стратегии изменения образа жизни.

Новым положением рекомендаций 2018 г. является возможность лекарственной терапии у пациентов с высоким нормальным АД (130–139/85–89 мм рт. ст.) при наличии очень высокого сердечно-сосудистого риска вследствие наличия ССЗ, особенно ишемической болезни сердца (IIbA).

Один из новых концептуальных подходов в версии европейских рекомендаций 2018 г. — менее консервативная тактика

в отношении контроля АД у пожилых. Эксперты предлагают более низкие отрезные уровни АД для начала антигипертензивной терапии пожилых пациентов, подчеркивая важность оценки биологического, а не хронологического возраста пациента с учетом старческой астении, способности к самообслуживанию, переносимости терапии.

У «крепких» пожилых пациентов (*fit older*) (даже в возрасте > 80 лет) антигипертензивная терапия и изменение образа жизни рекомендуются при уровне САД ≥ 160 мм рт. ст. (IA). Повышен класс рекомендаций и уровень доказательности (до IA против IIbC в 2013 г.) в отношении антигипертензивной лекарственной терапии и изменений образа жизни у «крепких» пожилых пациентов (> 65 лет, но не старше 80 лет) при уровне САД в диапазоне 140–159 мм рт. ст., при условии хорошей переносимости лечения. При условии хорошей переносимости лекарственную терапию можно рассмотреть и у «хрупких» пожилых пациентов (IIbV).

Следует иметь в виду, что достижение пациентом определенного возраста (даже 80 лет и более) — не основание для назначения или отмены антигипертензивной терапии (IIIA) при условии ее хорошей переносимости.

Для лечения АГ рекомендованы пять основных классов антигипертензивных препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты кальция (АК), β -адреноблокаторы (БАБ) и диуретики (тиазидные и тазидоподобные), такие как хлорталидон или индапамид (IA), для которых способность предупреждать развитие сердечно-сосудистых осложнений доказана в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях. Все эти классы препаратов подходят для стартовой и поддерживающей терапии, как в виде монотерапии, так и в составе определенных комбинаций (класс I, уровень A).

В качестве дополнительных классов антигипертензивных препаратов для комбинированной терапии могут использоваться агонисты имидазолиновых рецепторов (АИР), α -адреноблокаторы и прямые ингибиторы ренина (ПИР). Для этих классов препаратов не проводились крупные РКИ в целях изучения их влияния на жесткие конечные точки, они были изучены в обсер-

вационных исследованиях, где были установлены показания для их предпочтительного назначения.

В Европейских рекомендациях (2018) произошли некоторые изменения в позиции БАБ. Они могут быть назначены в качестве антигипертензивных препаратов при наличии специфических клинических ситуаций, таких как сердечная недостаточность, стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, необходимость контроля ритма, беременность или ее планирование.

В качестве абсолютных противопоказаний к БАБ включена брадикардия (ЧСС менее 60 уд./мин) и исключена ХОБЛ как относительное противопоказание к их назначению.

В американских рекомендациях по АГ (2017) лекарственными средствами 1-го ряда считаются тиазидные диуретики, иАПФ, БРА и АК, 2-го ряда — петлевые диуретики, калийсберегающие диуретики, антагонисты альдостерона, БАБ, α -адреноблокаторы, ПИР, препараты центрального действия и прямые вазодилататоры.

Препараты 2-го ряда не подтвердили своего превосходства над препаратами 1-го выбора по влиянию на риск сердечно-сосудистых осложнений либо их безопасность и переносимость недостаточны. Это определяет их место в качестве препаратов 2-й линии.

При АГ 2-й степени и среднем уровне АД на 20/10 мм рт. ст. выше граничных значений следует назначать комбинацию двух препаратов первой линии разных классов. Улучшить приверженность к терапии можно при назначении препарата один раз в день и применении комбинированных препаратов.

На выбор препарата оказывают влияние многие факторы, наиболее важные из которых:

- наличие факторов риска;
- ПОМ;
- наличие ССЗ, цереброваскулярной болезни и ХБП;
- сопутствующие заболевания;
- предыдущий опыт лечения антигипертензивными препаратами;
- вероятность взаимодействия с лекарствами, которые назначены по поводу сопутствующих заболеваний;
- социально-экономические факторы, включая стоимость лечения.

Мероприятия по изменению образа жизни. Мероприятия по изменению образа жизни рекомендуются всем больным, в том числе получающим медикаментозную терапию, особенно при наличии факторов риска. Они позволяют:

- снизить АД;
- уменьшить потребность в антигипертензивных препаратах и повысить их эффективность;
- благоприятно повлиять на имеющиеся факторы риска;
- осуществить первичную профилактику артериальной гипертензии у лиц с высоким нормальным АД и у имеющих факторы риска.

Однако изменения образа жизни никогда не должны становиться поводом для откладывания медикаментозной терапии у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. Основной недостаток немедикаментозных вмешательств — низкая приверженность пациентов к их соблюдению и снижение ее с течением времени.

Немедикаментозные методы включают в себя (ESC/ESH, 2018):

- отказ от курения, меры поддержки и помощи, направление пациентов в программы отказа от курения (класс рекомендаций I, уровень доказательности A);
- контроль массы тела, предотвращение ожирения (индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м² или окружность талии более 102 см у мужчин и более 88 см у женщин), поддерживать здоровый ИМТ (20–25 кг/м²) и окружность талии (менее 94 см у мужчин и менее 80 см у женщин) для снижения АД и сердечно-сосудистого риска (класс рекомендаций I, уровень доказательности A);
- снижение потребления алкогольных напитков до 14 единиц алкоголя в неделю у мужчин и 7 единиц алкоголя в неделю у женщин (1 единица алкоголя = 125 мл вина или 250 мл пива) (класс рекомендаций I, уровень доказательности A);
- следует избегать обильного употребления алкоголя (класс рекомендаций III, уровень доказательности A);
- регулярные аэробные физические нагрузки — не менее 30 мин умеренной динамической физической активности

- в течение 5–7 дней в неделю (класс рекомендаций I, уровень доказательности A);
- снижение потребления поваренной соли до 5 г/сут (класс рекомендаций I, уровень доказательности A);
 - увеличение потребления овощей, свежих фруктов, рыбы, орехов, ненасыщенных жирных кислот (оливкового масла); потребление молочных продуктов с низким содержанием жира; низкое потребление красного мяса (класс рекомендаций I, уровень доказательности A).

Классификация антигипертензивных средств

1. Средства, влияющие на РААС:

- 1) иАПФ: каптоприл, эналаприл, лизиноприл, квинаприл, рамиприл, фозиноприл, моэксиприл, периндоприл, трандолаприл;
- 2) блокаторы ангиотензиновых рецепторов (AT_1): лозартан, кандесартан, ирбесартан, валсартан, телмисартан, олмесартан;
- 3) ингибиторы ренина: алискирен.

2. Блокаторы Ca^{2+} -каналов: верапамил, дилтиазем, фелодипин, никардипин, исрадипин, амлодипин, нифедипин медленного высвобождения.

3. Адреноблокаторы:

- 1) β -адреноблокаторы (метопролол, атенолол, бетаксолол, бисопролол, эсмолол, надолол, небиволол, пропранолол);
- 2) α - β -адреноблокаторы (лабеталол, карведилол);
- 3) блокирующие пост- и пресинаптические α -адренорецепторы (фентоламин, тропафен).
- 4) блокирующие постсинаптические α_1 -адренорецепторы (празозин, теразозин, доксазозин).

4. Диуретики:

- 1) тиазидные и тиазидоподобные диуретики (гидрохлортиазид, хлорталидон, хлортиазид, индапамид, метиклотиазид, метолазон);
- 2) петлевые диуретики (фуросемид, буметанид, торасемид, этакриновая кислота);
- 3) K^+ -сберегающие диуретики (амилорид, триамтерен, спиронолактон).

5. **Вазодилататоры:**

- 1) артериолярные (гидралазин, миноксидил, diazoxid);
- 2) смешанного действия (натрия нитропруссид).

6. **Средства, понижающие тонус вазомоторных центров:** клофелин, гуанфацин, метилдопа, моксонидин.

7. **Средства, блокирующие вегетативные ганглии** (ганглиоблокаторы): пентамин, гигроний.

8. **Средства, угнетающие адренергические нейроны на уровне пресинаптических окончаний (симпатолитики):** резерпин.

9. **Другие:** магния сульфат.

Выбор антигипертензивных препаратов зависит от наличия факторов риска, стадии заболевания, сопутствующих состояний и др. (табл. 3.7).

Таблица 3.7

Выбор антигипертензивных препаратов в определенных клинических ситуациях

Показатель	иАПФ	АК	БРА	БАБ	Диуретик
Изолированная систолическая АГ (пожилых)	—	+	—	—	+
Гипертрофия ЛЖ	+	+	+	—	—
ХСН	+	—	+	+	+
Дисфункция ЛЖ	+	—	—	—	—
Перенесенный ИМ	+	—	+	+	—
Стенокардия	—	+	—	+	—
Атеросклероз сонных артерий	+	+	—	—	—
Атеросклероз коронарных артерий	—	+	—	—	—
Диабетическая нефропатия	+	—	+	—	—
Недиабетическая нефропатия	+	—	—	—	—
Протеинурия/микроальбуминемия	+	—	+	—	—
Метаболический синдром	+	—	+	—	—

Продолжение ↪

Окончание табл. 3.7

Показатель	иАПФ	АК	БРА	БАБ	Диуретик
Беременность	—	—	—	+	—
Фибрилляция предсердий	+	—	+	—	—
Тахикардия	—	—	—	+	—
АГ у афроамериканцев	—	+	—	—	+
Кашель, вызванный приемом иАПФ	—	—	+	—	—

* Рекомендации ESH/ESC (2018).

Общие противопоказания к применению классов антигипертензивных средств представлены в табл. 3.8.

Таблица 3.8

Общие противопоказания к применению классов антигипертензивных средств

Класс препаратов	Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
Диуретики	Подагра	Метаболический синдром Нарушение толерантности к глюкозе Беременность Гиперкальциемия Гипокалиемия
β-адреноблокаторы	Бронхиальная астма Атриовентрикулярная блокада 2–3-й степени Брадикардия (ЧСС < 60 уд./мин)*	Метаболический синдром Нарушение толерантности к глюкозе Спортсмены и физически активные пациенты
Дигидропиридиновые АК	—	Тахикардии Сердечная недостаточность (ХСН с низкой ФВ ЛЖ, II–III ФК) Исходная тяжелая отечность нижних конечностей*
Недигидропиридиновые АК (верапамил, дилтиазем)	Синоатриальная и атриовентрикулярная блокада высоких степеней Тяжелая дисфункция левого желудочка (ФВ ЛЖ < 40%) Брадикардия (ЧСС < 60 уд./мин)*	Запоры*

Класс препаратов	Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
иАПФ	Беременность Ангioneвротический отек в анамнезе Гиперкалиемия (калий > 5,5 ммоль/л) Двусторонний стеноз почечных артерий	Женщины детородного возраста без надежной контрацепции*
БРА	Беременность Гиперкалиемия (калий > 5,5 ммоль/л) Двусторонний стеноз почечных артерий	Женщины детородного возраста без надежной контрацепции*

* Жирным шрифтом выделены изменения по сравнению с рекомендациями 2013 г.

3.3.1. Лекарственные средства, влияющие на РААС

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента¹

Механизм действия иАПФ заключается в конкурентном подавлении фермента, что, с одной стороны, приводит к уменьшению образования ангиотензина II — основного эффектора РААС, а с другой — уменьшает деградацию брадикинина, калликреина, субстанции Р. Это обуславливает фармакологические эффекты иАПФ: снижение сосудистого сопротивления, улучшение функции эндотелия, антипролиферативное действие, влияние на систему свертывания крови, улучшение функции почек.

Важным свойством иАПФ является их способность оказывать органопротекторные эффекты:

- кардиопротекторное действие: регрессия миокарда левого желудочка, замедление процессов ремоделирования сердца, антиишемическое и антиаритмическое действие;
- ангиопротекторное действие: усиление эндотелийзависимой вазодилатации, торможение пролиферации гладкой мускулатуры артерий, цитопротекторное действие, анти-тромбоцитарный эффект;

¹ Подробное описание данной группы препаратов см. в главе 2 «Лекарственные средства, применяемые при сердечной недостаточности».

- нефропротекторное действие: увеличение натрийуреза и уменьшение калийуреза, снижение внутриклубочкового давления, торможение пролиферации и гипертрофии мезангиальных клеток, эпителиальных клеток почечных канальцев и фибробластов. иАПФ превосходят другие антигипертензивные средства по нефропротекторной активности, которая, по крайней мере частично, не зависит от их антигипертензивного эффекта.

Преимуществом иАПФ перед некоторыми другими классами антигипертензивных лекарственных средств считают их метаболические эффекты, заключающиеся в улучшении метаболизма глюкозы, повышении чувствительности периферических тканей к инсулину, антиатерогенных и противовоспалительных свойствах (табл. 3.9).

Таблица 3.9

Рекомендации по применению иАПФ у различных категорий пациентов

Показание	Категория пациентов	Уровень рекомендаций
Артериальная гипертензия	<ul style="list-style-type: none">• с сердечной недостаточностью• с систолической дисфункцией ЛЖ• с сахарным диабетом• перенесшие инфаркт миокарда или мозговой инсульт с высоким риском ИБС	IA

иАПФ способны снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений и увеличить продолжительность жизни больных АГ (исследования CAPPP, HOPE, INVEST, ANBP 2). Дозы и режимы назначения, в которых иАПФ используются для лечения артериальной гипертензии, представлены в табл. 3.10.

Таблица 3.10

Дозы иАПФ для антигипертензивной терапии

Препарат	Средние суточные дозы, мг/сут	Кратность приема в сутки
Квинаприл	10–40	2
Лизиноприл	10–40	1

Препарат	Средние суточные дозы, мг/сут	Кратность приема в сутки
Моэксиприл	7,5–15	1
Периндоприл	5–10	1
Рамиприл	5–10	1
Спираприл	6–12	1
Трандолаприл	2–4	1
Фозиноприл	20–40	1–2
Эналаприл	10–20	2

Блокаторы рецепторов ангиотензина I (БРА)

Блокаторы рецепторов ангиотензина I (сартаны) относятся к препаратам первого ряда в лечении артериальной гипертонии. Основой для этого стали результаты исследований LIFE, SCOPE, VALUE.

В основе механизма действия БРА лежит подавление активности ангиотензина II. БРА селективно предотвращают стимуляцию рецепторов AT_1 , с которыми связано большинство отрицательных эффектов ангиотензина II. Специфическая блокада AT_1 -рецепторов позволяет обеспечить выраженный антигипертензивный и органопротективный эффект.

Наиболее рациональной для антагонистов рецепторов ангиотензина II служит их комбинация с тиазидными диуретиками. Добавление диуретика в низких дозах (например, 12,5 мг гидрохлоротиазида) позволяет повысить эффективность терапии, что подтверждается результатами рандомизированных мультицентровых исследований.

Результаты экспериментальных, а также клинических исследований свидетельствуют, что блокаторы рецепторов AT_1 -подтипа не только предотвращают процессы сердечно-сосудистого ремоделирования, но и вызывают обратное развитие гипертрофии левого желудочка. В частности, показано, что при длительной терапии лозартаном у больных отмечались тенденция к уменьшению размеров левого желудочка в систолу и диастолу, повышение сократимости миокарда. Регрессия ГЛЖ была зафиксирована при длительном применении валсартана и эпросартана у больных артериальной гипертензией. У некоторых блокаторов

рецепторов подтипа AT_1 обнаружена способность улучшать почечную функцию, в том числе при диабетической нефропатии, а также показатели центральной гемодинамики при ХСН.

Сартаны — один из наиболее безопасных классов препаратов. При проведении анализа результатов 46 исследований (13 451 пациентов с АГ) с применением БРА и иАПФ в сравнении с плацебо оказалось, что если использовать такой показатель, как количество исключенных из исследований по причине нежелательных явлений больных, то БРА переносятся лучше, чем плацебо, а иАПФ так же, как плацебо.

Таким образом, сартаны отличаются низкой частотой побочных эффектов и отсутствием каких-либо специфических побочных действий, которые характерны для других антигипертензивных средств (кашель на иАПФ, отеки голеней на антагонистах Ca^{2+})¹.

Ингибиторы ренина (алискирен)

Селективный ингибитор ренина непептидной структуры, обладающий выраженной активностью. Секреция ренина почками и активация РААС происходит при снижении ОЦК и почечного кровотока. Ренин воздействует на ангиотензиноген, в результате чего образуется ангиотензин I, который с помощью ангиотензинпревращающего фермента преобразуется в активный ангиотензин II. Ангиотензин II — мощный вазоконстриктор, стимулируя высвобождение катехоламинов, усиливает секрецию альдостерона и реабсорбцию Na^+ , что приводит к повышению АД. Длительное повышение ангиотензина II стимулирует выработку медиаторов воспаления и фиброза, что вызывает поражение органов-мишеней. Ангиотензин II уменьшает секрецию ренина по механизму отрицательной обратной связи. Препараты, ингибирующие РААС, подавляют отрицательную обратную связь, приводя к компенсаторному повышению ренина в плазме крови.

Рецепторы к ренину и проренину расположены на поверхности клетки. Активация ренином клеточного сигнального пути приводит к фиброзу и клеточной гипертрофии.

¹ Данная группа препаратов подробно описана в главе 2 «Лекарственные средства, применяемые при сердечной недостаточности».

Алискирен ингибирует РААС на стадии лимитирующей скорость реакции в отличие от иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина, блокирующих систему на более поздних этапах. Таким образом, алискирен снижает активность ренина в плазме в отличие от иАПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина. Алискирен нейтрализует подавление отрицательной обратной связи, в результате чего снижается активность ренина (на 50–80% у больных артериальной гипертензией), а также концентрация ангиотензина I и ангиотензина II. Фармакокинетика алискирена представлена в табл. 3.11.

Таблица 3.11

Основные фармакокинетические параметры алискирена

Путь введения	<i>per os</i>
Биодоступность, %	2,6
T _{1/2} , ч	40 (34–41)
Метаболизм	Метаболизируется с участием изофермента CYP3A4
Связь с белками плазмы, %	47–51
Выведение, почки/печень, %	Выводится кишечником — 91 (в неизмененном виде), почками — 0,6

Особенности применения у больных ХПН/печеночной недостаточностью. У пациентов с нарушениями функции почек (при СКФ более 30 мл/мин) и печени от легкой до умеренной степени (5–9 баллов по Чайлду–Пью) коррекция дозы препарата не требуется.

Показания к применению алискирена следующие:

- гиперрениновые варианты АГ;
- норморениновые АГ, при которых проренин и опосредованная активация прорениновых рецепторов приводят к деструкции тканей;
- при увеличенной плазменной концентрации проренина (АГ с гиперактивацией симпатической нервной системы, метаболический синдром, СД 2-го типа, менопауза).

Алискирен, прямой ингибитор ренина, может применяться для лечения больных АГ как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными средствами. Имеющиеся

на сегодня данные показывают, что монотерапия алискиреном снижает САД и ДАД у молодых и пожилых больных АГ. Однако его антигипертензивный эффект выше при назначении в комбинации с тиазидным диуретиком, блокатором других звеньев РАС или антагонистом кальция. Длительное назначение препарата в рамках комбинированной терапии может благоприятно влиять на бессимптомное поражение органов-мишеней, например протеинурию, или на прогностические биомаркеры сердечной недостаточности, например натрийуретические пептиды В-типа.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к алискирену или любому другому компоненту препарата;
- тяжелые нарушения функции почек (сывороточный креатинин > 150 мкмоль/л — для женщин и > 177 мкмоль/л — для мужчин и/или СКФ < 30 мл/мин);
- нефротический синдром;
- реноваскулярная гипертензия;
- регулярное проведение процедуры гемодиализа;
- нарушения функции печени тяжелой степени (более 9 баллов по шкале Чайлда–Пью);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность препарата алискирена не установлена).

С осторожностью:

- односторонний или двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки;
- сахарный диабет;
- сниженный ОЦК;
- гипонатриемия, гиперкалиемия.

Безопасность применения препарата алискирена у лиц с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки не установлена.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительного тракта: часто — диарея.

Дерматологические реакции: иногда — кожная сыпь.

Изменения лабораторных показателей: редко — на фоне монотерапии наблюдалось незначительное снижение концентрации гемоглобина и гематокрита (в среднем на 0,05 ммоль/л и 0,16% соответственно), не требовавшее отмены лечения; незначитель-

ное повышение концентрации калия в сыворотке крови у пациентов с эссенциальной АГ (0,9% в сравнении с 0,6% при приеме плацебо).

Аллергические реакции: в отдельных случаях — ангионевротический отек.

При применении препарата не отмечалось повышения частоты развития сухого кашля, характерного для иАПФ. Частота развития сухого кашля на фоне лечения алискиреном (0,9%) была сходной с таковой при приеме плацебо (0,6%).

Основные лекарственные взаимодействия алискирена приведены в табл. 3.12.

Таблица 3.12

Лекарственные взаимодействия алискирена

Препарат/фармакологическая группа	Результат взаимодействия
Аторвастатин	Приводит к 50% увеличению C_{max} и AUC после приема нескольких доз
Кетоконазола	Приводит к 80% увеличению уровня алискирена в плазме
Фуросемид	AUC и C_{max} фуросемида снижались на 28 и 49% соответственно, что требует коррекции дозы фуросемида в зависимости от клинического эффекта
Циклоспорин	C_{max} и AUC алискирена увеличиваются в 2,5 и 5 раз соответственно, в связи с чем их одновременный прием не рекомендуется
Соли K^+ , калийсберегающие диуретики, ЛС, повышающие концентрацию K^+ в крови	Может приводить к гиперкалиемии
Валсартан	Снижает C_{max} и AUC алискирена на 28%
Метформин	Снижает C_{max} и AUC алискирена на 28%
Амлодипин	Повышают C_{max} и AUC алискирена на 29%
Циметидин	Повышают C_{max} и AUC алискирена на 19%

Особенности дозирования. Внутрь независимо от приема пищи как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными средствами.

Рекомендуемая начальная доза алискирена составляет 150 мг 1 р./сут. При недостаточном контроле АД его доза может быть увеличена до 300 мг 1 р./сут.

Применение при беременности и кормлении грудью. Данных по безопасности применения алискирена при беременности недостаточно. Назначение во время беременности препаратов, оказывающих прямое влияние на РААС, может вызывать развитие патологии плода и новорожденного, а также приводить к их гибели. Алискирен, как и другие средства, оказывающие прямое воздействие на РААС, не следует применять при беременности и у женщин, планирующих беременность. Рекомендации по FDA — категория C.

Особенности применения у детей. Поскольку эффективность и безопасность алискирена у детей и подростков (младше 18 лет) пока не установлены, препарат не рекомендуется применять у данной категории пациентов.

Особенности применения у пожилых пациентов. У пациентов старше 65 лет коррекция дозы препарата не требуется.

Особые указания. У больных сахарным диабетом на фоне терапии алискиреном в комбинации с иАПФ отмечалось повышение частоты гиперкалиемии (5,5%). При применении алискирена и других препаратов, влияющих на РААС, у пациентов, страдающих сахарным диабетом, необходимо регулярно контролировать электролитный состав плазмы крови и функцию почек.

3.3.2. Антагонисты кальция¹

Гипотензивный эффект антагонистов кальция связан с периферической вазодилатацией, при этом снижается ОПСС, понижается АД, повышается приток крови к жизненно важным органам — сердцу, головному мозгу, почкам. Гипотензивный эффект антагонистов кальция сочетается с умеренным диуретическим и натрийуретическим действием, что приводит к дополнительному снижению ОПСС и ОЦК.

Все антагонисты кальция метаболически нейтральны и не оказывают отрицательного действия на углеводный, липидный

¹ Антагонисты кальция подробно рассмотрены в главе 1 «Лекарственные препараты для лечения стабильной ишемической болезни сердца».

и пуриновый обмен. Помимо антигипертензивного они оказывают антиангинальное и органопротективное действие, тормозят агрегацию тромбоцитов, достоверно уменьшают риск развития инсульта. Антагонисты кальция продемонстрировали высокую эффективность в отношении замедления прогрессирования атеросклероза сонных артерий и уменьшения ГЛЖ. Рекомендуется назначение антагонистов кальция как препаратов первого выбора у пациентов с изолированной систолической АГ.

Применение антагонистов кальция во время беременности и лактации. Антагонисты кальция дигидропиридинового ряда (нифедипин от 30 до 180 мг/сут с медленным высвобождением активного вещества) входят в тройку групп антигипертензивных препаратов, отвечающих критериям фармакотерапии в период беременности.

Накоплен достаточный клинический опыт, позволяющий считать нифедипин относительно безопасным для плода. Нифедипин обладает прямым и опосредованным эндотелийзависимым вазодилатирующим действием, метаболически нейтрален, улучшает микроциркуляцию за счет позитивного влияния на показатели свертывающей системы крови, а также служит эффективным токолитиком.

Дилтиазем, нифедипин, верапамил и, возможно, другие антагонисты кальция проникают в грудное молоко. Относительно нимодипина неизвестно, проникает ли он в женское грудное молоко, однако нимодипин и/или его метаболиты обнаруживаются в молоке крыс в более высоких концентрациях, чем таковые в крови. Верапамил проникает в грудное молоко, проходит через плаценту и определяется в крови пупочной вены в родах. Быстрое внутривенное введение вызывает гипотензию у матери, приводящую к дистрессу плода.

3.3.3. Бета-адреноблокаторы¹

Антигипертензивный эффект β -адреноблокаторов обусловлен их способностью блокировать β_1 - и β_2 -адренорецепторы и уменьшать адренергическое влияние на сердце (снижение частоты

¹ Данная группа препаратов подробно описана в главе 1 «Лекарственные препараты для лечения стабильной ишемической болезни сердца».

и силы сердечных сокращений), а также снижать секрецию ренина (блокада β_1 -рецепторов юкстагломерулярного аппарата почек).

От β -адреноблокаторов существенно отличаются лабеталол и карведилол. Неизбирательное β -адреноблокирующее действие сочетается у них с α_1 -адреноблокирующим.

Блокада α_1 -адренорецепторов приводит к снижению тонуса кровеносных сосудов, а блокада β -адренорецепторов — к уменьшению секреции ренина и работы сердца. В результате АД снижается без выраженной рефлексорной тахикардии.

Карведилол помимо антигипертензивного действия обладает также антиоксидантной и гиполипидемической активностью. Его применяют при артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности.

В Европейских рекомендациях (2018) β -адреноблокаторы могут быть назначены в качестве антигипертензивных препаратов при наличии специфических клинических ситуаций, таких как сердечная недостаточность, стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, необходимость контроля ритма, беременность или ее планирование.

В качестве абсолютных противопоказаний к β -адреноблокаторам включена брадикардия (ЧСС менее 60 уд./мин) и исключена хроническая обструктивная болезнь легких как относительное противопоказание к их назначению.

В руководстве АСС/АНА (2017) β -блокаторы не являются препаратами первой линии в лечении АГ, за исключением случаев сопутствующей ИБС и СН со сниженной ФВ ЛЖ. Следует избегать резкой отмены β -блокаторов. Бисопролол, карведилол и метопролола сукцинат показаны при АГ на фоне СН со сниженной ФВ ЛЖ. Бисопролол показан при АГ на фоне заболеваний легких с бронхоспастическим синдромом.

Применение адреноблокаторов во время беременности и лактации. Бета-адреноблокаторы эффективны и безопасны в качестве антигипертензивной терапии у беременных, что подтверждено данными рандомизированных клинических исследований. Но есть мнение, что назначение на ранних сроках беременности β -адреноблокаторов, в особенности атенолола, может привести к задержке развития плода в связи с повыше-

нием общего сосудистого сопротивления. В то же время в плацебо-контролируемом исследовании с применением метопролола не получено данных, указывающих на отрицательное влияние препарата на развитие плода. Преимущества β -адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии в период беременности: постепенное начало гипотензивного действия, отсутствие влияния на объем циркулирующей крови и ортостатической гипотензии, уменьшение частоты развития респираторного дистресс-синдрома у новорожденного.

3.3.4. Альфа-адреноблокаторы

Многие физиологические эффекты катехоламинов опосредованы α -адренорецепторами.

Известно, что два различных типа α -адренорецепторов — α_1 и α_2 — отличаются по локализации и выполняют разные функции (рис. 3.4):

- α_1 — рецепторы, расположенные на постсинаптической мембране нейрона; участвуют в передаче сигнала с помощью катехоламинов другим нейронам или эффекторным клеткам, в том числе гладкомышечным клеткам сосудов; активация этих рецепторов вызывает вазоконстрикцию;

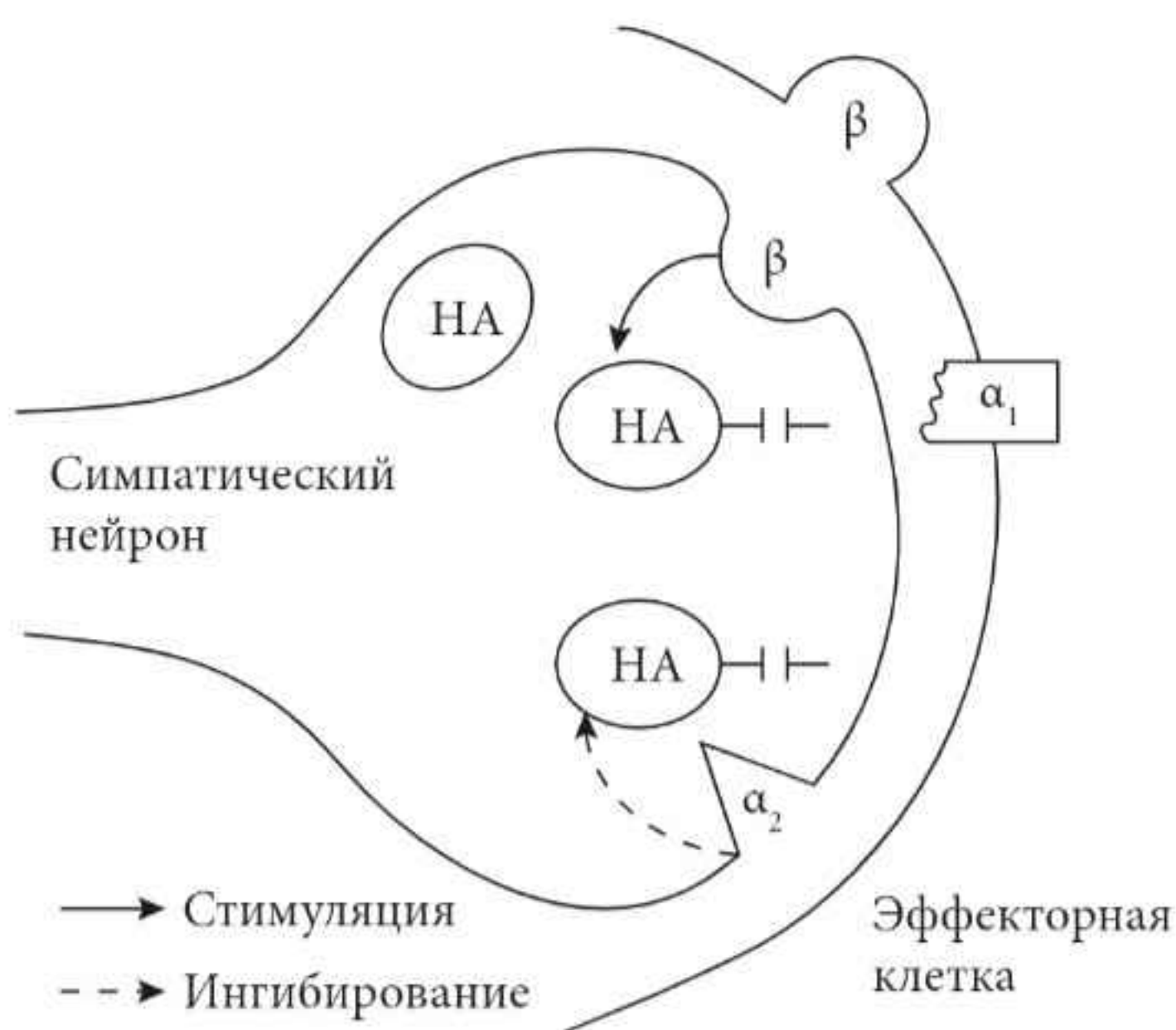


Рис. 3.4. Механизм действия селективных постсинаптических α -адреноблокаторов

- α_2 — рецепторы, локализованные на пресинаптической мембране нейрона; контролируют поступление норадреналина в синаптическую щель по принципу отрицательной обратной связи; снижают выделение норадреналина при его накоплении в синаптической щели.

Эффекты, возникающие при стимуляции α -адренорецепторов, представлены в табл. 3.13.

Таблица 3.13

Типы α -адренорецепторов и эффекты, возникающие при их стимуляции

Ткань	Тип рецептора	Функция
<i>Постсинаптические α-адренорецепторы</i>		
Гладкая мускулатура сосудов	α_1 α_2 — постсинаптич.	Вазоконстрикция Вазоконстрикция
Гладкая мускулатура уrogenитального тракта	α_{1a}^*	Сокращение
Сердце	α_1	Инотропный эффект
Печень	α_1	Гликогенолиз
Жировая ткань	α_1 α_2 — постсинаптич.	Гликонеогенез Ингибирование липолиза
ЦНС	α_1 α_2 — постсинаптич.	Стимуляция Снижение АД
Эндокринные железы	α_1	Стимуляция секреции
β -клетки поджелудочной железы	α_2 — постсинаптич.	Ингибирование секреции инсулина
Энтероциты кишечника	α_1 α_2 — постсинаптич.	Стимуляция транспорта жидкости и электролитов
Тромбоциты	α_2 — постсинаптич.	Агрегация
<i>Пресинаптические α-адренорецепторы</i>		
Норадренергические нейроны	α_2	Ингибирование высвобождения норадреналина
Холинергические нейроны	α_2	Ингибирование высвобождения ацетилхолина
Серотонинергические нейроны	α_2	Ингибирование высвобождения серотонина

* α_{1a} — уроселективные рецепторы.

Блокада α_1 -адренергических рецепторов гладких мышц сосудов предупреждает вазоконстрикцию, индуцированную катехоламинами. При этом α_2 -адренорецепторы пресинаптической мембраны нейрона не блокированы, что означает сохранность механизма обратной связи, ингибирующего дополнительное высвобождение норадреналина.

Селективные α_1 -адреноблокаторы (празозин, теразозин, доксазозин) — конкурентные антагонисты постсинаптических α_1 -рецепторов. Эти препараты предотвращают активацию α_1 -адренорецепторов под действием катехоламинов, как циркулирующих, так и высвобождаемых нейронами.

Неселективные α -адреноблокаторы (фентоламин, феноксibenзамин) блокируют также пресинаптические α_2 -адренорецепторы, что устраняет ингибирующий эффект высвобождения норадреналина в синаптическую щель; в результате все большее количество норадреналина поступает в кровоток, развивается тахикардия и быстро возникает тахифилаксия со снижением гипотензивного эффекта. При назначении селективных α_1 -адреноблокаторов механизм обратной связи не нарушается.

На клеточном уровне α_1 -адреноблокаторы действуют наподобие блокаторов кальциевых каналов. Существует как минимум два подтипа α_1 -адренорецепторов: первый подтип ответствен за вход кальция в клетку, второй — за его высвобождение при активации инозитолтрифосфатного пути. Блокада α_1 -адренорецепторов уменьшает содержание внутриклеточного кальция.

Средства, блокирующие пост- и пресинаптические α -адренорецепторы

Периферические вазодилататоры (фентоламин и феноксibenзамин) блокируют α_1 - и α_2 -адренорецепторы, вызывают быстрый артерио- и венодилатирующий эффект, что приводит к снятию спазма и расширению периферических сосудов, особенно артериол и прекапилляров, улучшению кровоснабжения мышц, кожи, слизистых оболочек. Снижают ОПСС и тонус сосудов легких, уменьшают давление наполнения левого желудочка. Увеличивают ударный объем крови и минутный объем крови; в результате дилатации артериальных и венозных сосудов, а также стимуляции пресинаптических α_2 -адренорецепторов возникает рефлекторная (система барорецепторов) активация симпатической

нервной системы и тахикардия. Усиление выделения норэпинефрина в ответ на блокаду пресинаптических α_2 -адренорецепторов приводит к положительному инотропному и хронотропному действию. Стимулируют пониженную при тяжелой хронической сердечной недостаточности секрецию инсулина и тем самым благотворно влияют на метаболизм миокарда. При феохромоцитоме «извращают» эффект адреналина (в том числе эндогенного), что усиливает их антигипертензивный эффект при этой патологии.

В настоящее время фентоламин и феноксibenзамин для лечения эссенциальной артериальной гипертензии не применяется, так как не обеспечивает стойкой гипотензии. Основная сфера применения: диагностика и лечение вторичной артериальной гипертензии при феохромоцитоме (повышение АД, связанное с содержанием в крови высоких концентраций адреналина).

Фармакокинетические параметры фентоламина и феноксibenзамина представлены в табл. 3.14.

Таблица 3.14

Фармакокинетические характеристики неселективных α -адреноблокаторов (фентоламин, феноксibenзамин)

Препарат	Путь введения	Биодоступность, %	$T_{1/2}$	Метаболизм	Связь с белками плазмы, %	Выведение
Фентоламин	Внутрь, парентерально	Около 20	19 мин	В значительной степени метаболизируется	54	Почками выводится 70% дозы, 30% — через кишечник
Феноксibenзамин	Внутрь, парентерально	20–30	Менее 24 ч	Фармакокинетика феноксibenзамина изучена недостаточно		

Применение у пациентов почечной/печеночной недостаточностью. Фентоламин с осторожностью применяют у пациентов с почечной недостаточностью.

Показания:

- купирование и профилактика гипертонических кризов у больных феохромоцитомой (в том числе до и во время хирургического вмешательства);

- профилактика некроза кожи после введения норадреналина;
- окклюзионные нарушения периферического кровообращения: болезнь Рейно, облитерирующий эндартериит, акроцианоз, начальные стадии атеросклеротической гангрены;
- трофические язвы конечностей, вялозаживающие раны, пролежни, отморожения.

Показана клиническая эффективность фентоламина при гипертонических кризах, вызванных внезапной отменой клонидина или приемом тираминсодержащих продуктов на фоне лечения неселективными ингибиторами МАО.

Противопоказания:

- артериальная гипотензия;
- кардиогенный шок;
- инфаркт миокарда (в том числе в анамнезе) (фентоламин);
- ИБС, стенокардия (фентоламин);
- повышенная чувствительность.

С осторожностью:

- почечная недостаточность (фентоламин);
- гастрит (фентоламин);
- пептическая язва (фентоламин).

В период лечения надо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, тахикардия, аритмия, спазм церебральных артерий и/или их тромбоз, приступы стенокардии; в отдельных моментах (у предрасположенных пациентов) инфаркт миокарда (фентоламин).

Со стороны ЦНС: головокружение, слабость.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, боли в животе, диарея; иногда (у предрасположенных пациентов) обострения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (фентоламин).

Прочие: заложенность носа, гиперемия кожи, боли в грудной клетке, подавление эякуляции (феноксibenзамин).

Феноксibenзамин у животных при повторном введении вызывает развитие сарком брюшины и опухолей легких. Клиническое значение этих фактов не установлено.

Клинически значимые взаимодействия лекарственных средств:

- при одновременном применении с другими антигипертензивными средствами усиливается антигипертензивное действие;
- при одновременном применении с антипсихотическими средствами, анксиолитиками усиливается антигипертензивный эффект.

Особенности дозирования неселективных α -адреноблокаторов. Индивидуальный режим дозирования в зависимости от показаний и клинической ситуации.

Внутрь (после еды) взрослым — 0,05 г фентоламина, в более тяжелых случаях дозу взрослым увеличивают до 0,1 г 3–5 раз в день. Для купирования гипертонического криза — фентоламин 5–15 мг внутривенно.

Внутрь взрослым феноксibenзамина по 10–40 мг 2–3 раза в сутки. Максимальная доза — 1–2 мг/кг массы тела, разделенная на 2–3 приема.

В предоперационном периоде и во время операции больным феохромоцитомой феноксibenзамин вводят внутривенно капельно в дозе 0,5 мг/кг в 0,9% физиологическом растворе в течение 2 ч каждые 3 дня перед операцией.

Применение у беременных женщин и во время лактации. Применение при беременности возможно, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

При необходимости применения фентоламина в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Опубликованные данные о применении феноксibenзамина в I триместре беременности отсутствуют. При единичных его использованиях на поздних сроках беременности нарушения развития плода не описаны.

Применение у детей. Режим дозирования фентоламина у детей — 0,025 г 3–4 раза в день.

Начальная доза феноксibenзамина 200 мкг/кг 1 р./сут, при необходимости дозу постепенно повышают на 200 мкг/кг, обычная поддерживающая доза 0,4–1,2 мг/кг/сут в 3–4 приема, максимальная разовая доза 10 мг.

Применение у пожилых пациентов. С осторожностью применяют у пациентов пожилого возраста.

α_1 -адреноблокаторы

Вазоактивные селективные α_1 -адреноблокаторы (празозин, доксазозин, теразозин) блокируют α_1 -адренорецепторы как сосудов, так и предстательной железы.

Механизм действия. Механизм гипотензивного действия α_1 -адреноблокаторов: снижение тонуса гладких мышц сосудов с уменьшением общего периферического сосудистого сопротивления без значимого изменения сердечного выброса.

Особенности гипотензивного действия α_1 -адреноблокаторов:

- происходит расширение как резистивных, так и емкостных сосудов; расширение венозных сосудов с депонированием крови в висцеральных венах может вызывать постуральную гипотензию в начале лечения или при любом увеличении дозы препарата, особенно при назначении быстродействующего празозина;
- вазодилатация не сопровождается заметной рефлекторной активацией симпатoadреналовой системы и тахикардией;
- α_1 -адреноблокаторы эффективно снижают ДАД (позволяют достичь целевого уровня ДАД, если это не удалось при назначении других препаратов);
- благоприятно влияют на суточный профиль АД — позволяют при назначении на ночь обеспечить ночное снижение АД и предупредить подъем АД в ранние утренние часы, когда отмечается повышенная частота сердечно-сосудистых осложнений;
- гипотензивное действие может сопровождаться небольшой задержкой жидкости с развитием псевдотолерантности (уровни ренина и альдостерона снижаются в меньшей

степени, чем при назначении других антиадренергических препаратов).

Наряду со снижением АД системная блокада α_1 -адренорецепторов связана с развитием ряда других — кардиальных, экстракардиальных и метаболических — эффектов.

Экстракардиальные эффекты α_1 -адреноблокаторов:

- улучшение функции почек;
- повышение бронхиальной проходимости;
- уменьшение обструкции мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Последний эффект связывают со снижением тонуса гладкомышечных клеток простаты, уменьшением экспрессии в этих клетках сократительных белков и стимуляцией апоптоза, что может замедлять рост железы.

Кардиальные эффекты α_1 -адреноблокаторов: регресс гипертрофии миокарда.

Метаболические эффекты α_1 -адреноблокаторов:

- благоприятное влияние на липидный обмен — снижение уровня холестерина, триглицеридов и повышение уровня ЛПВП (на 2–5%). Механизм данного эффекта до конца не изучен. Предполагается повышение активности рецепторов к ЛПНП, повышение активности липопротеинлипазы, а также замедление метаболизма ЛПВП;
- повышение чувствительности тканей к инсулину, снижение уровня инсулина в плазме. Празозин и другие α_1 -адреноблокаторы вызывают небольшое, но статистически достоверное снижение базальных уровней глюкозы (на 7 мг/дл или 5%) и инсулина (на 14 пмоль/л или 17%) у больных артериальной гипертензией;
- уменьшение агрегации тромбоцитов и в небольшой степени активация фибринолиза (доксазозин).

Фармакокинетика. Все препараты селективных α_1 -адреноблокаторов быстро всасываются, обладают высокой биодоступностью. Доксазозин и теразозин в меньшей степени жирорастворимы, чем празозин, и имеют почти вдвое меньшее сродство к α_1 -адренорецепторам, что приводит к менее выраженному начальному снижению АД при их приеме и отсутствию ортостатической гипотензии.

Для теразозина и доксазозина пик концентрации достигается примерно через 1 ч, тогда как пик гипотензивного эффекта через 3 ч после приема. Празозин оказывает более быстрый эффект (0,5–1,5 ч).

Препараты на 90% связываются с белками плазмы, метаболизируются в печени, часть выделяется с мочой в неизмененном виде, часть в виде неактивных метаболитов. До 50% выводится с фекалиями (табл. 3.15).

Таблица 3.15

Фармакокинетические характеристики α_1 -адреноблокаторов

Препарат	Путь введения	Биодоступность, %	$T_{1/2}$, ч	Метаболизм	Связь с белками плазмы, %	Выведение, почки/печень
Празозин	Внутрь	50–85	2–4	В печени с образованием четырех метаболитов, на которые приходится до 25% фармакологической активности	97	Экскретируется в основном с желчью
Теразозин	Внутрь	< 90	12	В печени образуется четыре метаболита	90–94	40% почками (10% в неизмененном виде), 60% — кишечником (более половины в форме продуктов биodeградации)
Доксазозин	Внутрь	60–70	19–22	В печени	98	Выделяется через кишечник в виде метаболитов, 5% выводится с мочой в неизмененном виде

Особенности назначения α_1 -адреноблокаторов у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью представлены в табл. 3.16.

Таблица 3.16

Применение у пациентов почечной/печеночной недостаточностью

Препарат	Особенности фармакокинетики
Празозин	При почечной недостаточности $T_{1/2}$ увеличивается
Теразозин	При патологии печени снижается клиренс, а эффекты пролонгируются. У пациентов с нарушением функции почек коррекции дозы не требуется
Доксазозин	С осторожностью применяют при нарушении функции печени (при ухудшении показателей функционального состояния печени препарат немедленно отменяют)

Показания

α_1 -адреноблокаторы не рекомендуются как монотерапия для пациентов с артериальной гипертензией, прежде всего по результатам исследования ALLHAT.

Данная группа препаратов применяется в составе комбинированной терапии, в качестве второго или третьего препарата (особенно при затруднениях с достижением целевого уровня ДАД).

Сопутствующие заболевания и состояния:

- доброкачественная гиперплазия предстательной железы;
- дислипидемия;
- инсулинорезистентность и сахарный диабет 2-го типа.

Противопоказания:

- ортостатическая гипотензия;
- гиповолемия;
- пороки сердца с пониженным давлением наполнения;
- застойная сердечная недостаточность;
- детский возраст;
- беременность, кормление грудью;
- гиперчувствительность (табл. 3.17).

Побочные эффекты. Постуральная гипотензия в ответ на прием первой дозы — наиболее серьезный и относительно частый побочный эффект. Она возникает в течение 30–90 мин после приема препарата, особенно при назначении короткодействующего препарата (празозина) лицам со сниженным внутрисосудистым объемом жидкости. Этого эффекта удастся

избежать, если в начале терапии назначать α_1 -адреноблокаторы в низких дозах и не применять их у больных с обезвоживанием, в том числе вызванным активной диуретической терапией. Поскольку при горизонтальном положении больного не опасна даже значительная передозировка α_1 -адреноблокаторов, первый прием лучше назначать перед сном.

Таблица 3.17

Противопоказания к применению α_1 -адреноблокаторов

Препарат	Противопоказания
Теразозин	Ограничения: <ul style="list-style-type: none">• почечная и/или печеночная недостаточность;• нарушение мозгового кровообращения;• гипертензивная ретинопатия 3-й или 4-й степени;• сахарный диабет 1-го типа
Доксазозин	Ограничения: <ul style="list-style-type: none">• тяжелые нарушения функции печени

Побочные эффекты α_1 -адреноблокаторов выражены меньше у препаратов этой группы длительного действия.

Для монотерапии α -адреноблокаторами характерна компенсаторная задержка жидкости. Может наблюдаться прибавка в весе.

Несмотря на постуральную гипотензию, α -адреноблокаторы не вызывают изменений сердечного выброса при нагрузке и не ухудшают толерантности к физическим нагрузкам.

Другие побочные эффекты:

- головокружение;
- тахикардия;
- слабость;
- сонливость;
- головная боль;
- периферические отеки;
- гастроинтестинальные нарушения;
- сухость во рту, заложенность носа;
- у женщин — возможно недержание мочи.

Большинство побочных эффектов исчезает по мере продолжения лечения. Отказ от терапии в связи с побочными эффектами наблюдают в 5–10%.

Клинически значимые взаимодействия α -адреноблокаторов с другими лекарственными средствами представлены в табл. 3.18.

Таблица 3.18

Клинически значимые взаимодействия α -адреноблокаторов с лекарственными средствами

Фармакологическая группа или препарат	Клинически значимое взаимодействие
Антигипертензивные ЛС	Усиливают антигипертензивный эффект
β -адреноблокаторы	Усиление гипотензивного действия α -адреноблокаторов и β -адреноблокаторов. Повышение риска резкого гипотензивного действия на первое введение α -адреноблокаторов
Алкоголь Анестетики Антидепрессанты иАПФ Миорелаксанты Нейролептики Нитраты Алпростадил Леводопа Ингибиторы ФДЭ-5 (силденафил, тадалафил, вardenafil)	Усиливают антигипертензивный эффект
Анксиолитики Снотворные	Усиление гипотензивного действия α -адреноблокаторов и седативного действия анксиолитиков и снотворных
Блокаторы кальциевых каналов	Усиление гипотензивного действия α -адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов. Повышение риска резкого гипотензивного действия на первое введение α -адреноблокаторов
Диуретики	Усиление гипотензивного действия α -адреноблокаторов и диуретиков. Повышение риска резкого гипотензивного действия на первое введение α -адреноблокаторов
ГКС Эстрогены Контрацептивы пероральные комбинированные	Ослабление гипотензивного действия

Принципы и особенности дозирования α_1 -адреноблокаторов представлены в табл. 3.19.

Таблица 3.19

Дозирования α_1 -адреноблокаторов

	Празозин	Теразозин	Доксазозин
Начальные дозы	0,5–1 мг 2–3 р./сут	1 мг 1 р./сут	1 мг 1 р./сут перед сном
Средние дозы, мг/сут	4–6	2–10	2–4
Максимальные дозы, мг/сут	20	20	16
Длительность действия, ч	До 10	24	24
Особенности дозирования	Возможно развитие феномена «первой дозы», особенно высок риск развития данного состояния на фоне предшествующего приема диуретиков. Для профилактики развития ортостатической гипотензии препарат назначают перед сном, после этого больной должен находиться в постели 6–8 ч	Увеличение начальной дозы через 3 дня	При недостаточном терапевтическом эффекте суточную дозу увеличивают через 1–2 недели непрерывного приема. После достижения стойкого терапевтического эффекта дозу обычно уменьшают

Парентеральное введение урапидила может быть рассмотрено для лечения тяжелой артериальной гипертензии у беременных¹. Во время беременности α -адреноблокаторы могут быть использованы тогда, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка (табл. 3.20).

Таблица 3.20

Применение у беременных женщин и во время лактации

Препарат	Особенности
Празозин	При беременности возможно применение, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода. <i>Категория действия на плод по FDA – C.</i> На время лечения следует прекратить грудное вскармливание
Теразозин	
Доксазозин	

¹ European Heart Journal. 2018; 39: 3165–3241. doi:10.1093/eurheartj/ehy340.

Применение у детей. Детям до 18 лет α -адреноблокаторы противопоказаны.

Особенности применения α -адреноблокаторов у пожилых людей представлены в табл. 3.21.

Таблица 3.21

Применение у пожилых пациентов

Препарат	Особенности фармакокинетики
Празозин	У пожилых $T_{1/2}$ увеличивается
Теразозин	Коррекции дозы не требуется, но необходим регулярный контроль состояния пациента
Доксазозин	У пожилых людей снижают дозировку

3.3.5. Диуретики

Классификация диуретиков. Существует несколько классификаций диуретиков. Одна из них — Международная анатомо-терапевтическо-химическая классификация (АТС — Anatomical Therapeutic Chemical) лекарственных средств.

Согласно ей, диуретики относятся к группе С — препараты, действующие на сердечно-сосудистую систему.

АТС классификация диуретиков

- C03 Диуретики
 - C03A Диуретики с умеренной активностью, группа тиазидов
 - C03AA Простые тиазидные диуретики
 - C03AA03 Гидрохлортиазид
 - C03B Нетиазидные диуретики с умеренно выраженной активностью
 - C03BA Сульфаниламиды, простого приготовления
 - C03BA03 Клопамид
 - C03BA04 Хлорталидон
 - C03BA11 Индапамид
 - C03BX Другие нетиазидные диуретики
 - C03BX10 Растительные препараты с диуретическим эффектом
 - C03C Высокоактивные диуретики
 - C03CA Простые сульфаниламиды
 - C03CA01 Фуросемид

C03CA02 Буметанид

C03CA04 Торасемид

C03C3 Производные арилоксиуксусной кислоты

C03CC01 Этакриновая кислота

C03CC02 Тиениловая кислота

C03D Калийсберегающие диуретики

C03DA Антагонисты альдостерона

C03DA01 Спиронолактон

C03DA04 Эплеренон

C03E Комбинации диуретиков, включающие калийсберегающие диуретики

Кроме того, существует еще классификация **в зависимости от места действия на нефрон** (рис. 3.5).

1. На проксимальную часть канальцев:

— ингибиторы карбоновой ангидразы (ацетазоламид);

— осмотические диуретики (маннитол, мочевины).

2. На восходящую часть петли Генле — петлевые диуретики

(фуросемид, этакриновая кислота, торасемид и др.).

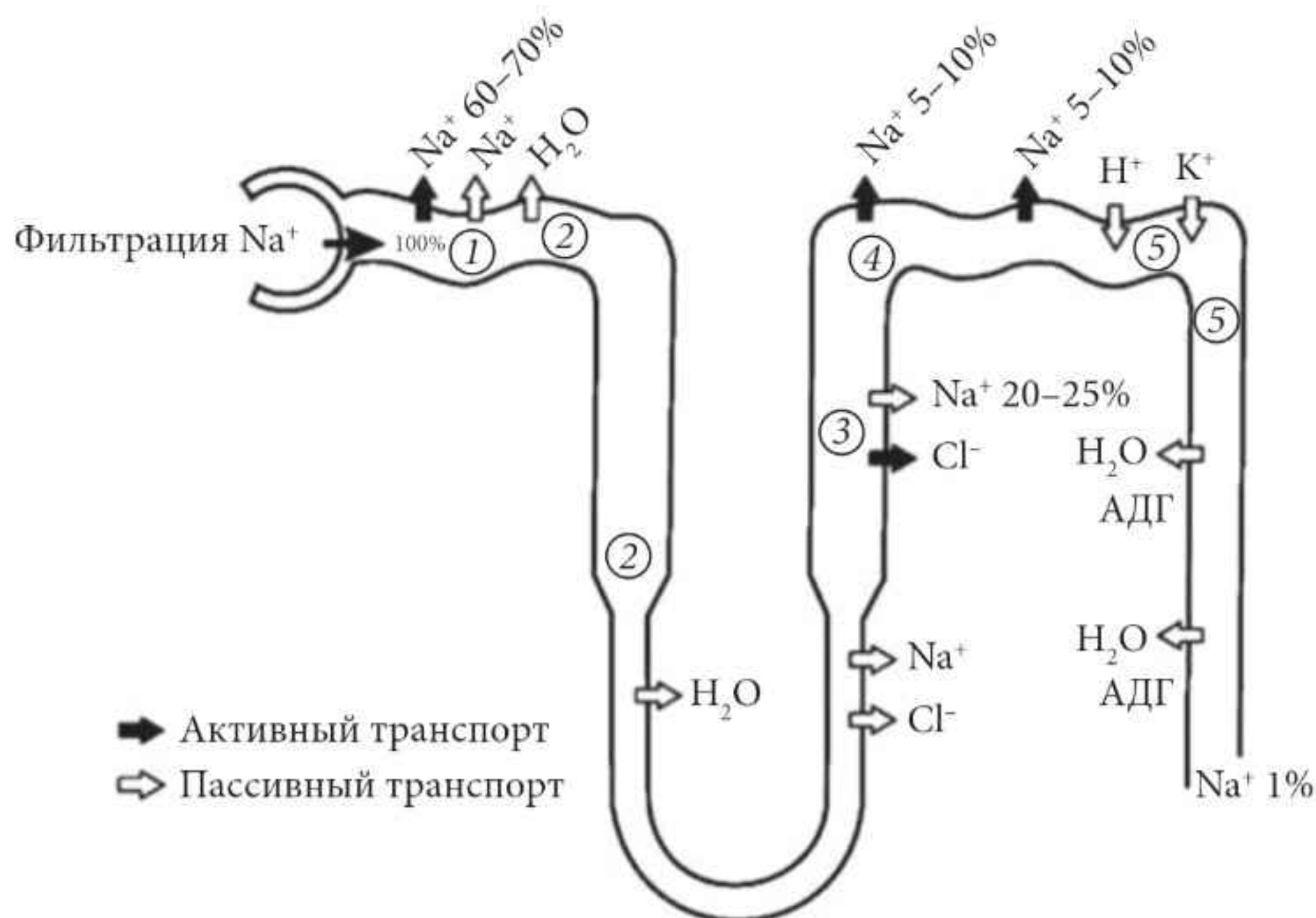


Рис. 3.5. Локализация действия диуретиков:

1 — ингибиторы карбоангидразы; 2 — осмотические диуретики; 3 — ингибиторы Na^+ - K^+ - 2Cl^- -транспорта (петлевые диуретики); 4 — ингибиторы Na^+ - Cl^- -транспорта (тиазиды и тиазидоподобные диуретики); 5 — калийсберегающие диуретики

3. На дистальную часть канальцев — тиазиды и тиазидоподобные диуретики (гидрохлортиазид, хлорталидон, индапамид и др.).

4. На дистальную часть канальцев и собирательные трубочки (калийсберегающие диуретики).

5. На клубочки (аминофиллин, теобромин).

Предложена также классификация диуретиков в зависимости от **натрийуретического эффекта**, который оценивается по проценту выделяемого натрия от общего количества натрия, профильтрованного в канальцах:

- **сильные:** производные сульфамонлантранилина (фуросемид, буметанид), производные феноксиуксусной кислоты (этакриновая кислота, индакринон);
- **с умеренно выраженным натрийуретическим эффектом** (выделяется 5–10% профильтрованного натрия):
 - производные бензотиазина (тиазиды и гидротиазиды);
 - гетероциклические комбинации, сходные по механизму действия на канальцы с тиазидными диуретиками (хлорталидон, клопамид, индапамид);
- **слабые** (выделяется менее 5% профильтрованного натрия): калийсберегающие, ингибиторы карбоновой ангидразы, осмотические диуретики.

Реабсорбция натрия падает по мере прохождения фильтра по нефрону. Наиболее сильный натрийурез достигается при проксимальной блокаде реабсорбции натрия, но это приводит к компенсаторному увеличению реабсорбции в дистальных отделах.

В лечении артериальной гипертензии используют петлевые, тиазидные и тиазидоподобные, калийсберегающие диуретики, поэтому подробно рассмотрим их.

Влияние различных групп диуретиков на гемодинамику почек и электролитный баланс представлено в табл. 3.22.

Механизм действия диуретиков. Несмотря на значительное снижение АД на фоне диуретиков, точный механизм действия тиазидов остается неизвестным. Начальное снижение АД (на протяжении первых 3–4 недель приема) связано со снижением объема циркулирующей крови и сердечного выброса (с незначительным повышением периферического сопротивления).

Таблица 3.22

Влияние диуретиков на почечную гемодинамику и экскрецию основных ионов

Диуретики	Клубочковая филтрация	Почечный кровоток	Экскреция ионов					
			Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻
Тиазидные и тиазидоподобные	Не влияют или умень- шают	Не влияют	++	++	—	++	++	+ (из-за ингибирования кар- боангидразы)
Петлевые	Увеличивают	Увеличивают (не во всех слу- чаях)	+++	++	+	++	+++	+ (из-за ингибирования кар- боангидразы)
Блокаторы натриевых каналов почечных канальцев (калийсбе- регающие диуретики)	Не влияют	Не влияют	+	—	—	—	+	Незначительное повышение
Блокаторы минералокортико- идных рецепторов (антагонисты альдостерона, калийсберегаю- щие диуретики)	Не влияют	Не влияют	+	—	+	—	+	Незначительное повышение

В дальнейшем происходит (после 6–8 недель) уменьшение периферического сосудистого сопротивления, что ведет к стойкому снижению АД (табл. 3.23). Сердечный выброс возвращается к норме, но плазменный объем остается незначительно сниженным. Уменьшением объема циркулирующей крови объясняют повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на фоне диуретиков.

Таблица 3.23

Гемодинамические и патофизиологические эффекты после инициации диуретической терапии

Эффекты	Краткосрочное лечение (первые 2–4 недели)	Длительное лечение (месяцы)
Сердечный выброс	Снижается	Повышается (возвращается к уровню перед лечением)
Объем плазмы	Снижается	Повышается (возвращается к уровню перед лечением)
Активность ренина	Повышается	Повышается
Периферическое сопротивление	Транзиторно повышается	Ступенчато снижается
Артериальное давление	Снижается	Снижается

Еще в 1952 г. *Tobian* и *Vinion* предположили, что у людей, страдающих артериальной гипертензией, кровеносные сосуды пропитаны водой с чрезмерным содержанием натрия, что делает их более восприимчивыми к стимулам симпатической нервной системы. Тиазиды вызывают обратные изменения в сосудах, делая их менее чувствительными к вазопрессорным агентам.

Антиангинальный эффект диуретиков осуществляется через внутриклеточное снижение уровня кальция и сохранение магния, снижение жесткости сосудистой стенки и стимуляции расслабления кардиомиоцитов в диастолу. Кроме того, описано, что индапамид способствует повышению синтеза простациклина, снижению агрегации тромбоцитов и выделения тромбоксана A_2 , что приводит к уменьшению нагрузки на сердце и вазодилатации.

Существуют также данные, что индапамид способен улучшать микроциркуляцию в почках и уменьшает микроальбуми-

нурию. Механизм этого положительного действия включает стимуляцию выработки простагландина E₂ в почках и подавление синтеза эндотелийзависимого вазоконстрикторного фактора. Клинически это было подтверждено в исследовании NESTOR.

Доказаны прямые сосудистые эффекты торасемида, выражающиеся в достоверном увеличении вазодилатации как у здоровых волонтеров, так и у пациентов с АГ с помощью механизма, связанного с высвобождением оксида азота (NO), а также с блокирующим воздействием в отношении вазоконстрикторного действия эндотелина-1. Кроме того, имеются данные, что торасемид способен уменьшать активность РААС и чувствительность рецепторов ангиотензина II 1-го типа, препятствуя вызываемому ими спазму артерий. Немаловажным считается наличие антиальдостеронового эффекта у торасемида, что позволяет не только строго контролировать АД, но и замедлять прогрессирование поражений органов-мишеней, во многом опосредуемых именно избытком альдостерона, наблюдающихся у пациентов с АГ.

Дополнительные положительные эффекты на структуру миокарда описаны для индапамида и торасемида.

В исследовании LIVE выявлено, что индапамид ретард 1,5 мг обеспечивал достоверно большее регрессирование гипертрофии левого желудочка по сравнению с эналаприлом.

Для торасемида существуют экспериментальные данные, также говорящие о положительном влиянии диуретика на функцию и структуру миокарда.

Этот эффект торасемида связывают с ингибированием карбокситерминальной протеиназы проколлагена I типа — фермента, непосредственно участвующего в метаболическом каскаде, обуславливающим внеклеточное накопление коллагена I типа в миокарде, активируемое в том числе избытком альдостерона.

Амилорид и триамтерен могут применяться в комбинации с тиазидными диуретиками у лиц с низким уровнем калия плазмы крови, но не должны назначаться, если уровень СКФ менее 45 мл/мин. Спиронолактон или эплеренон предпочтительны при первичном гиперальдостеронизме и резистентной АГ (АСС 2017 г.).

Фармакокинетические свойства диуретиков приведены в табл. 3.24.

Таблица 3.24

Фармакокинетические свойства диуретиков

Препарат	Биодоступность, %	Период полувыведения, ч				Метаболизм	Дозы и кратность приема
		здоровые	ХПН	цирроз печени	ЗСН		
Гидрохлоротиазид	65–75	2,5	Уменьшение	Нет данных	Нет данных	Почки	12,5–50 мг 1 р./сут
Индапамид	93	15–25	Без изменений	Уменьшение	Нет данных	Печень	2,5 (1,5*) мг р./сут
Фуросемид	10–90	1,5–2	2,8	2,5	2,7	Почки 50%, 50% конъюгирует с глюкуроновой кислотой	40–240 мг 2–3 р./сут *160–320 **320–400
Торасемид	80–90	3–4	Без изменений	Незначительно увеличен	Незначительно увеличен	Метаболизируется в печени с помощью системы цитохрома Р450	2,5–10 мг 1 р./сут
Амилорид	Противоречивые данные	17–26	100	Без изменений	Нет данных	Почки	5–10 мг 1 р./сут
Триамтерен	80	2–5	Уменьшение	Нет данных	Нет данных	Печень/почки	25–100 мг 1 р./сут
Спиронолактон	Противоречивые данные	1,5	Без изменений	Без изменений	Нет данных	Печень; активные метаболиты	25–50 мг 1 р./сут

Примечание: * – КК < 20 мл/мин; ** – КК > 50 мл/мин.

Особенности фармакокинетики при почечной/печеночной недостаточности. Значение СКФ имеет большое значение при выборе диуретика:

- если СКФ > 60 мл/мин, то можно использовать гидрохлортиазид в дозе 12,5–25 мг. При его недостаточной эффективности можно увеличить дозу до 50 мг или комбинировать (что более предпочтительно) с калийсберегающими диуретиками;
- при СКФ 45–60 мл/мин лучше выбрать тиазидоподобные диуретики (хлорталидон или индапамид), которые можно комбинировать с калийсберегающими диуретиками при недостаточной эффективности;
- при СКФ менее 45 мл/мин пациента лучше лечить петлевыми диуретиками (особенно при СКФ < 30 мл/мин) или комбинировать петлевой + тиазидоподобный диуретики (при СКФ 30–45 мл/мин).

Особенности фармакокинетики при сердечной недостаточности. ХСН характеризуется развитием толерантности или уменьшением терапевтического ответа на прием диуретических препаратов. Данный феномен связан как с изменением фармакокинетики, так и фармакодинамики диуретиков при сердечной недостаточности.

Фуросемид. На фоне застойной СН отмечаются крайне высокая вариабельность биодоступности фуросемида и замедление скорости всасывания препарата до такой степени, что достижение максимальной концентрации лекарства в плазме или моче значительно отсрочено, а пиковая скорость экскреции диуретика составляет только 50% по сравнению со значениями у здоровых добровольцев. Общее количество абсорбировавшегося фуросемида не изменяется.

Торасемид. Торасемид очень хорошо и полностью абсорбируется после перорального приема. У пациентов с ХСН биодоступность торасемида не отличается от таковой у здоровых добровольцев. Это указывает на малый пресистемный метаболизм у данного препарата.

Гидрохлортиазид. При СН биодоступность гидрохлортиазида снижается на 30–40%.

Таким образом, учитывая те изменения, которые возникают на фоне ХСН, рекомендовано:

- более предпочтительно назначение торасемида, учитывая его высокую скорость и полноту абсорбции, при застойной сердечной недостаточности;
- увеличение дозы фуросемида;
- использование фуросемида в виде жидкого раствора;
- применение петлевого диуретика 2–3 раза в сутки для сокращения интервалов с низкой концентрацией натрия, что позволяет уменьшить интервалы постдиуретической задержки натрия.

Показания. В соответствии с действующими сейчас международными рекомендациями по лечению АГ диуретики составляют один из классов антигипертензивных препаратов первой линии. Диуретики широко используются в лечении различных форм АГ (как эссенциальной, так и симптоматических).

Антигипертензивные ЛС из группы диуретиков в первую очередь показаны следующим категориям пациентов с АГ:

- пожилого и старческого возраста;
- с изолированной систолической артериальной гипертензией;
- с сопутствующей хронической сердечной недостаточностью.

Противопоказания

Для петлевых диуретиков (фуросемид):

- гиперчувствительность (в том числе к производным сульфонилмочевины, сульфаниламидам);
- почечная недостаточность с анурией;
- тяжелая печеночная недостаточность, печеночная кома и прекома;
- тяжелое нарушение электролитного баланса (в том числе выраженные гипокалиемия и гипонатриемия);
- гиповолемия (с артериальной гипотензией или без нее) или дегидратация;
- резко выраженное нарушение оттока мочи любой этиологии (в том числе одностороннее поражение мочевыводящих путей);
- дигиталисная интоксикация;

- острый гломерулонефрит;
- декомпенсированный митральный или аортальный стеноз;
- повышение давления в яремной вене свыше 10 мм рт. ст.;
- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- гиперурикемия;
- детский возраст до 3 лет (для таблеток).

Для тиазидных диуретиков (гидрохлортиазид):

- повышенная чувствительность к препарату или к другим сульфонидамидам;
- анурия;
- тяжелая почечная (клиренс креатинина < 30 мл/мин) или печеночная недостаточность;
- трудноконтролируемый сахарный диабет;
- болезнь Аддисона;
- рефрактерная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия;
- детский возраст до 3 лет (твердая лекарственная форма).

С осторожностью применять при гипокалиемии, гипонатриемии, гиперкальциемии, у лиц с ИБС, циррозом печени, подагрой, пожилого возраста, страдающих непереносимостью лактозы, при приеме сердечных гликозидов.

Для калийсберегающих диуретиков (спиронолактон):

- повышенная чувствительность к спиронолактону;
- болезнь Аддисона;
- гиперкалиемия;
- гипонатриемия;
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 10 мл/мин);
- анурия;
- одновременное применение эплеренона и других калийсберегающих диуретиков, препаратов калия (риск развития гиперкалиемии);
- беременность;
- грудное вскармливание;
- детский возраст (до 3 лет).

Побочные эффекты

1. Нарушение водного баланса. Дегидратация. Вследствие усиленной экскреции натрия мочегонные средства, особенно

часто петлевые (фуросемид, этакриновая кислота, торасемид) и тиазидные (гидрохлортиазид), могут вызывать внеклеточную дегидратацию. При этом уменьшается объем циркулирующей крови. Клинически это проявляется в виде ортостатической гипотензии, тахикардии, особенно ночью и по утрам. Реже встречается общая дегидратация, при которой понижается тургор кожи, отмечается выраженная сухость во рту.

Прежде всего общая дегидратация неблагоприятно влияет на лиц с недостаточностью кровообращения, циррозом печени, тяжелыми заболеваниями почек, на состояние пожилых пациентов, у которых нередко развивается общая заторможенность, принимаемая за церебральные нарушения сосудистого генеза.

Для коррекции нужно отменить диуретики, повысить количество потребляемой воды и поваренной соли.

Гипергидратация — менее типичный побочный эффект. Она возможна при использовании осмотических диуретиков (большей частью маннитола), вызывающих переход жидкости из интерстиция в сосуды. Возможно развитие отека легких, в первую очередь при сопутствующем нарушении выделительной функции почек.

2. Нарушения электролитного баланса. *Гипокалиемия* (уменьшение уровня калия в сыворотке крови ниже 3,5 ммоль/л). Данный побочный эффект — наиболее типичный при использовании тиазидных и тиазидоподобных диуретиков (гидрохлортиазид, хлорталидон, в меньшей степени индапамид). Несколько реже гипокалиемия наблюдается у пациентов, получающих ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид) или препараты петлевого действия. Она прямо пропорциональна дозе диуретического препарата. При некоторой условности этих данных важно, что при однократном приеме препарата в течение суток риск развития гипокалиемии уменьшается.

Наиболее часто гипокалиемия возникает у женщин и пожилых больных. Ее развитие облегчается при гиперальдостеронизме (нефротический синдром, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, цирроз печени), при одновременном назначении двух диуретиков, сочетании салуретиков с глюкокортикостероидными препаратами, способствующими потере калия, и при малом содержании калия в пищевом рационе.

Механизм гипокалиемии в основном связан с увеличением поступления ионов натрия в дистальные каналцы, к месту Na/K-обмена (петлевые диуретики, тиазиды). Аналогичным эффектом сопровождается повышенный приток бикарбонатов в дистальный отдел нефрона (ацетазоламид). Повышенная почечная экскреция хлоридов, вызываемая диуретиками, также играет роль в повышении секреции ионов калия из крови в просвет каналцев. В механизме развития гипокалиемии играет роль и уменьшение объема внеклеточной жидкости, закономерно приводящее к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и усилению канальцевой секреции калия под влиянием альдостерона.

Гипокалиемия опасна прежде всего в связи с сердечными аритмиями (тахикардия, экстрасистолия), особенно при уровне калия менее 3 ммоль/л. Она усиливает токсичность сердечных гликозидов, что требует тщательного контроля содержания калия в крови. Кроме того, гипокалиемия способствует нарушению белкового баланса организма.

Гиперкалиемия (уровень калия в сыворотке крови превышает 5,5 ммоль/л) может развиваться при лечении калийсберегающими диуретиками (спиронолактон, триамтерен, амилорид). Очень высок риск у пожилых пациентов, страдающих заболеваниями почек с ухудшением их выделительной функции, а также сахарным диабетом, при котором нередко снижается активность РААС, что способствует задержке калия. Облегчает развитие гиперкалиемии одновременный прием калийсберегающего диуретика и солей калия, потребление большого количества богатых калием фруктовых соков.

Калийсберегающие диуретики нельзя сочетать с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов к ангиотензину II, поскольку эти препараты сами способны повышать уровень калия в крови.

Гипомагниемия (концентрация магния в сыворотке крови ниже 0,7 ммоль/л) может быть вызвана теми же диуретическими препаратами, что и гипокалиемия. Снижение уровня магния в крови наблюдается примерно у половины больных, получающих диуретическую терапию, наиболее часто у пожилых и лиц, злоупотребляющих алкоголем. Механизм развития гипомагниемии обусловлен в первую очередь непрямым действием препа-

ратов (уменьшение объема циркулирующей крови, альдостеронизм).

Гипомагниемия, как и гипокалиемия, клинически проявляется в основном нарушениями сердечного ритма, повышением токсичности сердечных гликозидов.

Гипонатриемия (уровень натрия в сыворотке крови ниже 135 ммоль/л) наиболее часто наблюдается при использовании тиазидных диуретиков, реже петлевых и калийсберегающих препаратов. В основе гипонатриемии и гипоосмотичности крови лежит прежде всего увеличение почечной экскреции натрия, активности РААС, усиление жажды и повышение питьевой активности, что способствует гемодилюции. Гипокалиемия, вызываемая диуретиками, тоже благоприятствует развитию гипонатриемии, так как ведет к перемещению натрия из внеклеточного пространства внутрь клеток и вызывает изменение реактивности осморецепторов, благодаря чему повышается секреция антидиуретического гормона (АДГ) и повышается реабсорбция осмотически свободной воды.

Для развития гипонатриемии при фармакодинамическом взаимодействии диуретиков с другими препаратами имеет значение способность барбитуратов, трициклических антидепрессантов, НПВС, многих противоопухолевых препаратов повышать секрецию АДГ, а также усиление влияния АДГ на почки на фоне сахароснижающих препаратов — производных сульфонилмочевины (хлорпропамид и др.). Поэтому при сочетании диуретиков с перечисленными препаратами, а также с вазопрессином или окситоцином риск гипонатриемии возрастает.

Гипонатриемия развивается наиболее легко у лиц с недостаточностью кровообращения, при быстром устранении массивных отеков, в условиях малосолевой диеты.

Гипернатриемия (уровень натрия в сыворотке крови превышает 150 ммоль/л) может изредка встречаться при длительном лечении маннитолом, когда выводится большое количество гипоосмотической мочи, прежде всего теряется вода и в меньшей степени — натрий. Она сопровождается внеклеточной гипергидратацией — жаждой, тахикардией, повышением артериального давления. Возможны психомоторное возбуждение, судороги, в наиболее тяжелых ситуациях — коматозное состояние.

Для коррекции гипернатриемии целесообразно ограничить пищевое потребление солей натрия, применять внутрь или внутривенно изотонический раствор глюкозы (при отсутствии олигурии).

Гипокальциемия (уменьшение концентрации кальция в сыворотке крови ниже 2 ммоль/л) особенно характерна для применения петлевых диуретиков и связана как с повышением почечной экскреции, так и с гипомагниемией, поскольку при ней ослабляется влияние паратгормона на почки и кости.

Проявляется гипокальциемия в виде парестезий, гиперрефлексии, судорог мышц рук и ног, прогрессирования кариеса зубов и катаракты, а также поперечной исчерченности ногтей, сухости кожи и ломкости волос (трофические нарушения). На ЭКГ удлиняется интервал *QT*.

Гиперкальциемия (уровень кальция в крови выше 3 ммоль/л) встречается нечасто. Ее развитие могут вызывать тиазидные диуретики, которые снижают почечную экскрецию кальция и усиливают влияние паратгормона на кости. Обычно гиперкальциемии сопутствует гипофосфатемия. Клинические проявления гиперкальциемии: тошнота, жажда, боли в костях, адинамия, запоры, психическая заторможенность, язвенные поражения желудка, кальцификация мягких тканей. Кроме того, возможно поражение почечных канальцев с полиурией, дегидратацией организма, отложением фосфатных или оксалатных камней, развитием пиелонефрита. На ЭКГ укорачивается сегмент *QT*, зубец *T* начинается у нисходящей части зубца *R*.

Дефицит цинка могут вызывать главным образом тиазидные диуретики, особенно у пациентов с исходно низким его уровнем в организме (при циррозе печени, сахарном диабете). Клинически он проявляется в основном в виде снижения обоняния и вкусовой чувствительности, у мужчин возможна эректильная дисфункция. При подозрении на данный вид побочного действия целесообразно определить концентрацию цинка в крови, в волосах, ногтях.

3. Нарушение обмена фосфатов. Эти побочные эффекты диуретиков проявляются повышением экскреции фосфатов с мочой и *гипофосфатемией* — снижением их концентрации в крови до уровня менее 0,7–0,8 ммоль/л. Наиболее характерна гипофос-

фатемия для ингибиторов карбоангидразы (ацетазоламид). При этом нарушается сократимость миокарда и скелетных мышц, возможны парестезии, тремор, боли в костях, патологические переломы.

4. Нарушение обмена мочевой кислоты. *Гиперурикемию* (уровень мочевой кислоты в крови выше 0,42 ммоль/л у мужчин и выше 0,36 ммоль/л у женщин) могут вызывать тиазидные диуретики, реже препараты петлевого действия и ингибиторы карбоангидразы. Группу риска составляют пациенты с артериальной гипертензией, с исходно нарушенным пуриновым обменом. Механизм данного побочного эффекта сложен. Первичную роль играет, видимо, уменьшение объема внутрисосудистой жидкости, снижение СКФ; на этом фоне диуретики способствуют повышению проксимальной реабсорбции уратов, что тормозит их экскрецию. Кроме того, не исключается способность фуросемида стимулировать синтез мочевой кислоты.

У пациентов с гиперурикемией возможно развитие приступов подагры, но чаще боли в суставах отсутствуют. Поэтому необходим контроль уровня уратов в крови, особенно при длительной диуретической терапии.

5. Нарушения липидного обмена. Наиболее типичны неблагоприятные сдвиги липидного обмена для тиазидных диуретиков, чаще всего при длительном применении. Они проявляются в виде *гиперхолестеринемии, атерогенной дислипопротеидемии*. Механизм этих нарушений ассоциирован с перераспределением холестерина между фракциями липопротеидов с накоплением его в атерогенных фракциях (низкой и очень низкой плотности), повышением синтеза холестерина в печени и торможением катаболизма липидов, отчасти связанным со снижением активности липопротеиновой липазы.

Эти нарушения дозозависимы, чаще встречаются у пожилых пациентов, у женщин в менопаузе. Даже после отмены диуретиков гиперхолестеринемия, атерогенная дислипопротеидемия нередко сохраняются в течение нескольких месяцев.

От других диуретиков выгодно отличается отсутствием существенного влияния на липидный обмен индапамид.

6. Нарушения углеводного обмена. Данный вид побочного действия также наиболее типичен для тиазидных диуретиков. Не

только длительное, но и кратковременное их применение способно дозозависимо вызывать нарушение толерантности к углеводам и гипергликемию. Тиазидные препараты непосредственно влияют на островковый аппарат поджелудочной железы, нарушая выделение инсулина. Имеется определенная патогенетическая связь между гипергликемией и гипокалиемией, так как ионы калия стимулируют секрецию инсулина.

Меньшим негативным влиянием на метаболизм углеводов обладает индапамид.

7. Нарушения кислотно-щелочного состояния. Сдвиги кислотно-щелочного баланса встречаются при использовании различных мочегонных средств. Так, петлевые, тиазидные, тиазидоподобные диуретики могут вызывать *метаболический (гипохлоремический) алкалоз*, поскольку почки выводят хлориды в значительно большей мере, чем бикарбонаты. Выраженность алкалоза обычно невелика, клиническая манифестация отсутствует, и специального лечения не требуется. Но при тяжелых заболеваниях сердца, дыхательной недостаточности, нефротическом синдроме, циррозе печени алкалоз требует коррекции, для которой применяется хлорид аммония или хлорид калия.

Метаболический ацидоз в типичных ситуациях вызывают ацетазоламид и очень редко калийсберегающие (спиронолактон) и осмотические диуретики. Механизм ацидотического действия ацетазоламида обусловлен уменьшением проксимальной реабсорбции бикарбоната вследствие ингибирования карбоангидразы, усилением в этих условиях синтеза аммиака. В случае калийсберегающих диуретиков снижение реабсорбции бикарбоната связано с гиперкалиемией.

8. Эндокринные нарушения. Эти дозозависимые виды побочного действия характерны для длительного лечения спиронолактоном и объясняются его структурным сходством со стероидными гормонами. Данный препарат у 30–50% пациентов-мужчин может вызывать гинекомастию, гипертрофию предстательной железы, снижение либидо, эректильную дисфункцию. У женщин возможно нарушение менструального цикла.

Для предупреждения данных побочных эффектов необходимо при назначении спиронолактона учитывать наличие соответствующей фоновой патологии у пациента. После отмены

препарата происходит постепенное восстановление нарушенной функции.

9. Нарушение выделительной функции почек, азотемия.

Данное побочное действие возможно при длительной диуретической терапии, главным образом мощными препаратами в высоких дозах. Его развитие облегчается при резком ограничении потребления поваренной соли, что способствует активации РААС, дегидратации, гиповолемии. Компенсаторное повышение реабсорбции ионов натрия в этих условиях сопровождается и усилением реабсорбции мочевины, а при дальнейшем снижении СКФ экскреция мочевины, креатинина продолжает уменьшаться.

10. Ототоксическое действие. Этот вид побочного действия проявляется в виде снижения слуха, вестибулярных нарушений и характерен для петлевых диуретиков, особенно для этакриновой кислоты. Механизм связан с прямым повреждающим влиянием диуретических препаратов на внутреннее ухо, нарушением ионного баланса в эндолимфе. Группу риска составляют больные со сниженной выделительной функцией почек, беременные женщины.

Для предупреждения ототоксического эффекта недопустимо сочетать петлевые диуретики с аминогликозидными антибиотиками (стрептомицин, канамицин, гентамицин и др.), а внутривенное введение рассматриваемых мочегонных препаратов не должно быть быстрым.

11. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Диуретики способны вызывать снижение аппетита, тошноту и рвоту, запоры или (чаще) поносы, связанные, по-видимому, с нарушением ионного транспорта в кишечнике. Эти побочные эффекты наиболее типичны для этакриновой кислоты. Ацетазоламид может вызывать нарушение секреции соляной кислоты в желудке в связи с ингибированием карбоангидразы, причем данный эффект сохраняется несколько дней после отмены диуретика.

12. Аллергические реакции. Мочегонные препараты не относятся к числу наиболее алергоопасных, однако тиазидные диуретики, фуросемид, ацетазоламид (реже другие препараты) могут вызывать крапивницу, аллергический васкулит. Они обычно встречаются при повышенной чувствительности к сульфа-

ниламидам. С учетом возможности перекрестной аллергии для их профилактики необходим учет аллергологического анамнеза перед назначением мочегонных препаратов.

Результаты взаимодействия диуретиков с лекарственными средствами приведены в табл. 3.25.

Таблица 3.25

Взаимодействия диуретиков с лекарственными средствами

Препарат	Препарат/фармакологическая группа	Результат взаимодействия
Диуретики	Препараты, расширяющие сосуды почек (допамин)	Усиление диуретического эффекта
	Препараты, увеличивающие клубочковую фильтрацию (теофиллин, эуфиллин)	Усиление диуретического эффекта
	Алкоголь (ингибирует секрецию АДГ)	Усиление диуретического эффекта
	НПВС (нарушает синтез простагландинов в почках, что приводит к уменьшению просвета приносящих сосудов)	Ослабление диуретического эффекта
Фуросемид	Антациды	Всасывание фуросемида при пероральном приеме замедляется
Тиазидные диуретики	Пероральные гиполипидемические средства	Всасывание тиазидных диуретиков замедляется при пероральном приеме
Диуретики, кроме калийсберегающих	Миорелаксанты	Удлиняется фармакологический эффект миорелаксантов
Диуретики, кроме калийсберегающих	Сердечные гликозиды	Усиление токсического влияния сердечных гликозидов, повышается вероятность развития их передозировки
Тиазидные диуретики	Витамин D Препараты кальция	Повышает концентрацию кальция в плазме крови, что предрасполагает к развитию нарушений сердечного ритма
Диуретики (особенно петлевые)	Антикоагулянты	Ослабляют терапевтический эффект антикоагулянтов, так как диуретики уменьшают объем крови и увеличивают ее вязкость

Продолжение ↪

Окончание табл. 3.25

Препарат	Препарат/фармакологическая группа	Результат взаимодействия
Диуретики	Антигипертензивные препараты	Усиление гипотензивного действия большинства антигипертензивных препаратов. При первом приеме гипотензивного препарата на фоне терапии диуретиками возможно развитие ортостатической гипотензии, поэтому лечение следует начинать с небольших доз на фоне постоянного контроля АД
Диуретики	Трициклические антидепрессанты	Аддитивный эффект снижения АД
Диуретики	БАБ	Потенцирование побочных эффектов препаратов этих групп на углеводный и жировой обмены. При необходимости сочетанной терапии диуретиками и БАБ предпочтение следует отдавать селективным БАБ
Диуретики	ГКС	Потенцируется гипергликемическое действие препаратов
Тиазидные и петлевые диуретики	Пероральные гипогликемические средства	Снижение эффективности гипогликемических препаратов
Тиазидные диуретики Петлевые диуретики	Соли лития	При малосолевой диете тиазидные диуретики снижают почечный клиренс солей лития, повышая их концентрацию в плазме крови и токсичность. В меньшей степени концентрацию лития в плазме крови увеличивают петлевые диуретики
Тиазидные диуретики	Хинидин	Повышается плазменная концентрация хинидина, что увеличивает риск его токсического действия
Петлевые диуретики	Аминогликозиды Цефалоспорины Ванкомицин Амфотерицин В	Усиление нефротоксического действия
Калийсберегающие диуретики	Циклоспорин Индометацин	Повышается риск развития гиперкалиемии

Применение диуретиков у беременных и кормящих женщин. При неэффективности комбинации нифедипин длительного действия + β -адреноблокатор возможно присоединение гидрохлортиазида в малых дозах (6,5–25,0 мг/сут).

Диуретики (фуросемид, гидрохлортиазид, спиронолактоны) могут уменьшать продукцию молока, но при необходимости могут назначаться.

Антигипертензивными препаратами, совместимыми с кормлением грудью, признаны гидрохлортиазид, спиронолактон (табл. 3.26).

Таблица 3.26

Применение диуретиков у беременных и кормящих женщин

Препарат/категория FDA	Доза	Комментарий
Гидрохлортиазид (C)	от 6,5 до 25,0 мг/сут	Может развиваться снижение ОЦК и гипокалиемия

Применение диуретиков у детей. Диуретики используются для лечения АГ у детей и подростков в течение длительного времени в низких дозах. Высокие дозы не применяют из-за возможности развития осложнений и побочных эффектов (табл. 3.27).

Таблица 3.27

Применение диуретиков у детей

Препарат	Стартовая доза для приема внутрь	Максимальная доза, мг/сут
Гидрохлортиазид	0,5 мг/кг/сут (в 1 прием)	25
Хлорталидон	0,3 мг/кг/сут (в 1 прием)	25
Индапамид с контролируемым высвобождением	1,5 мг/сут (в 1 прием)	1,5

3.3.6. Вазодилататоры

Артериальные вазодилататоры

Препараты этой группы представлены миноксидилом и дилазексом.

Механизм действия. Препараты данной группы способствуют открытию калиевых каналов в мембранах гладких мышц

кровеносных сосудов, что приводит к выходу ионов калия из клеток и развитию гиперполяризации мембраны. Гиперполяризация препятствует открытию потенциалзависимых кальциевых каналов, вследствие чего уменьшается внутриклеточная концентрация ионов кальция. В результате снижается тонус сосудов, ОПСС и АД. Активаторы калиевых каналов вызывают рефлекторную тахикардию и увеличивают сердечный выброс, повышают активность ренина плазмы крови и способствуют задержке натрия и воды. Фармакокинетика миноксидила представлена в табл. 3.28. Действие препарата начинается через 30–60 мин, достигает максимума через 60 мин и продолжается в течение 24 ч.

Таблица 3.28

Фармакокинетика миноксидила

Путь введения	Внутрь
Биодоступность, %	90–100
Связь с белками, %	Практически не связывается с белками плазмы
$T_{1/2}$, ч	4,2
Метаболизм	Биотрансформация в печени с образованием активных метаболитов
Выведение	Элиминация осуществляется почками на 95% (в течение 4 дней) и кишечником на 3% (величина этого показателя возрастает до 20% при хронической почечной недостаточности)
Дозы и кратность приема	Начальная доза — 5 мг/сут в 1–2 приема, при необходимости дозу постепенно увеличивают каждые 2–3 дня. Средняя поддерживающая доза — 10–40 мг/сут, максимальная — 100 мг/сут

Особенности применения у пациентов с почечной/печечной недостаточностью. При почечной недостаточности дозу препарата необходимо уменьшить.

Показания: тяжелые формы артериальной гипертензии, резистентные к другим антигипертензивным средствам (обычно в комбинации с β -адреноблокаторами и диуретиками).

Противопоказания:

- индивидуальная непереносимость;
- хроническая сердечная недостаточность, не связанная с артериальной гипертензией;

- стенокардия;
- экссудативный перикардит;
- феохромоцитома;
- хроническая почечная недостаточность;
- стеноз отверстия митрального клапана;
- вторичная гипертензия в малом круге кровообращения;
- беременность и период грудного вскармливания.

Побочные эффекты

Со стороны нервной системы и органов чувств: головокружение, головная боль, нарушения зрения (в том числе снижение остроты зрения).

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз): понижение АД, тахикардия, аритмия, сердечная недостаточность, инверсия зубца *T* на ЭКГ; редко гидроторакс, гидроперикард (у больных с сердечной недостаточностью), стенокардия (у больных с коронарной недостаточностью), экссудативный перикардит, тромбопения, лейкопения.

Со стороны кожных покровов: гипертрихоз, истончение и усиление пигментации волос на теле; при местном применении — сухость и шелушение кожи головы, дерматит (зуд, сыпь), экзема, усиление алопеции, ощущение жжения кожи головы, фолликулит (чувствительность или болезненность у корней волос), эритема.

Аллергические реакции: сыпь, отек лица, ринит, крапивница.

Прочие: задержка натрия и воды в организме, отеки, одышка, синкопе, понижение либидо.

Взаимодействия миноксидила с другими лекарственными средствами представлены в табл. 3.29.

Особенности применения у беременных и лактирующих женщин. Категория действия на плод не определена. Нет сведений о проникновении в грудное молоко при местном нанесении. Не рекомендуется использовать во время кормления грудью и беременности.

Особенности применения у детей. Детям младше 12 лет однократно, начальная доза — из расчета 0,2 мг/кг/сут, средняя терапевтическая — 0,2–1 мг/кг/сут, максимальная — 50 мг/кг/сут.

Таблица 3.29

Взаимодействия

Препарат	Препарат/фармакологическая группа	Результат взаимодействия
Миноксидил	Нитраты, диуретики, β-адреноблокаторы	Усиливают антигипертензивный эффект
	Эстрогены, пероральные контрацептивы, симпатомиметики, НПВС	Ослабляют антигипертензивный эффект
	Гуанетидин	Не следует назначать одновременно (опасность ортостатической гипотензии)

Смешанные вазодилататоры

Натрия нитропруссид относится к миотропным гипотензивным средствам, влияющим и на резистивные (артериолы, мелкие артерии), и на емкостные (венулы, мелкие вены) сосуды.

Механизм действия. Механизм действия натрия нитропруссида связан с высвобождением из препарата окиси азота, которая стимулирует цитозольную гуанилатциклазу, что приводит к повышению содержания цГМФ и уменьшению концентрации свободных ионов кальция. Благодаря этому снижается тонус гладких мышц сосудов.

Расширяя периферические артериальные сосуды, нитропруссид натрия уменьшает постнагрузку, снижает давление наполнения левого желудочка и артериальное давление.

Расширяя периферические вены, уменьшает преднагрузку на сердце, что приводит к улучшению системной и внутрисердечной гемодинамики, снижению давления в малом круге кровообращения. Иногда вызывает рефлекторную тахикардию.

Антигипертензивный эффект развивается на первой минуте после внутривенного введения.

Основные фармакокинетические параметры натрия нитропруссида представлены в табл. 3.30.

Особенности применения у больных с хронической почечной/печеночной недостаточностью. У пациентов с нарушением функции почек продолжительное лечение натрия нитропрусси-

дом может привести к более высоким плазменным концентрациям основного метаболита тиоцианата. Так как последний подавляет усвоение йода из щитовидной железы, могут проявиться симптомы гипотиреоза.

Таблица 3.30

Фармакокинетические характеристики натрия нитропрусида

$T_{1/2}$, ч	$T_{1/2}$ тиоцианата около 3 дней
Метаболизм	Метаболизируется полностью в течение нескольких минут ферментами эритроцитов с образованием ионов железа, цианидов и метгемоглобина. Метгемоглобин и цианиды в печени трансформируются в тиоцианат
Выведение	Тиоцианат выводится почками (до 80%)
Дозы и кратность приема	Начальная доза: 0,3–1,5 мкг/кг/мин. Доза для пациентов, не получавших гипотензивных средств, составляет 3 мкг/кг/мин. Максимальная доза для взрослых составляет 8–10 мкг/кг/мин

Показания:

- гипертонический криз;
- острая левожелудочковая недостаточность с отеком легких;
- управляемая артериальная гипотензия во время хирургических вмешательств, в целях снижения оперативной потери крови;
- острая сердечная недостаточность при необходимости быстрого уменьшения постнагрузки левого желудочка, для снижения давления наполнения левого желудочка.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к активному или вспомогательному веществу;
- симптоматическая артериальная гипертензия (при артериовенозном шунтировании или коарктации аорты);
- ОНМК;
- повышенное внутричерепное давление;
- артериальная гипотония;
- хроническая сердечная недостаточность, ассоциированная с пониженной периферической сосудистой резистентностью;
- аортальный стеноз;

- гиповолемия;
- гипотиреоз (тиоцианат подавляет поглощение и связывание йода);
- гиповитаминоз витамина B₁₂;
- дефицит сульфориотрансферазы (роданазы) у пациентов с глазной атрофией Лебера;
- атрофия зрительного нерва;
- глаукома;
- выраженная печеночная и/или почечная недостаточность;
- беременность, период лактации.

В экстренных ситуациях эти противопоказания относительные.

Побочные эффекты. Побочные реакции обусловлены способностью препарата быстро и значительно снижать артериальное давление или токсичностью его основных метаболитов (цианида и тиоцианата).

1. Возможны: тошнота, рвота, повышенное потоотделение, головная боль, беспокойство, головокружение, мышечные спазмы, гиперрефлексия, быстрое снижение АД, тахикардия, брадикардия, дискомфорт за грудиной, боль в области живота.

При применении в чрезмерно высоких дозах — развитие интоксикации цианидами (рвота, потеря сознания, тканевая гипоксия). При быстром прекращении инфузии может развиваться синдром «рикошета». Эти симптомы исчезают при замедлении скорости инфузии или временном прекращении инфузии.

2. Редко: снижение содержания тромбоцитов.

3. Очень редко: кожные высыпания, зуд, эритема, гипотиреоз.

Клинически значимые взаимодействия натрия нитропрусида представлены в табл. 3.31.

Дозирование. Доза устанавливается индивидуально при постоянном контроле артериального давления. Препарат вводится внутривенно в виде инфузии. Лечение проводится в стационарных условиях с возможностью мониторингирования АД, проведения реанимационных мероприятий и наличия средств для борьбы с интоксикацией цианидами.

Для пациентов, не получавших антигипертензивные средства, доза обычно составляет 3 мкг/кг/мин, начальная — 0,3–

1,5 мкг/кг/мин. Дозу увеличивают постепенно (на 0,5 мкг/кг/мин каждые 5 мин) до достижения антигипертензивного эффекта. Максимальная доза для взрослых — 8–10 мкг/кг/мин. Не превышать дозу 500 мкг/мин.

Лечение нитропруссидом натрия не должно продолжаться более 72 ч, чтобы избежать риска интоксикации цианидами.

Таблица 3.31

Взаимодействия натрия нитропруссида

Препарат/фармакологическая группа	Результат взаимодействия
Ганглиоблокаторы, общие анестетики, β-блокаторы, диуретики, антагонисты кальция, иАПФ	Могут усилить антигипертензивный эффект
Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (силденафил, варденафил, тадалафил)	Нельзя применять одновременно. Усиливаются гипотензивное действие и антиагрегационный эффект натрия нитропруссида
Эстрогены, симпатомиметики	Снижение гипотензивного эффекта

Особенности применения у беременных и кормящих женщин. Нитропруссид натрия хорошо проходит через плаценту и в крови плода достигает такой же концентрации, как и в организме матери. Образование цианида и тиоцианида вследствие метаболизма нитропруссида натрия служит источником потенциальной токсичности, однако эмбриотоксический эффект у человека до сих пор не описан. Нет также свидетельств тератогенных свойств препарата.

Нитропруссид натрия не следует назначать во время беременности. Вместе с тем его применение не считается основанием для прерывания беременности.

Особенности применений у детей. Опыт применения у детей ограничен. Обычная дозировка та же, как и для взрослых пациентов.

Особенности применения у пожилых людей. Лечение начинается с низких доз, так как пожилые пациенты более чувствительные к препарату (более быстрое развитие гипотензивного эффекта).

3.3.7. *Лекарственные средства, понижающие тонус вазомоторных центров*

Функционирование сердечно-сосудистой системы регулируется автономной нервной системой; при этом симпатическая нервная система способна ее стимулировать, а парасимпатическая подавлять. Активация симпатической нервной системы осуществляется импульсами из лимбической системы и гипоталамуса.

Симпатическая гиперактивность приводит к вазоконстрикции, а также к другим ассоциированным с ней изменениям: нарушению доставки глюкозы к мышечной ткани, вследствие чего развивается инсулинорезистентность и гиперинсулинемия; замедлению метаболизма липидов в печени, приводящему к гиперлипидемии (прежде всего гипертриглицеридемии).

Симпатическая регуляция деятельности сердечно-сосудистой системы осуществляется через центральные α_2 -адренорецепторы и имидазолиновые I_1 -рецепторы.

Лекарственные средства центрального действия I поколения (метилдопа, гуанфацин) были агонистами α_2 -адренорецепторов мозга; новое поколение ЛС центрального действия (моксонидин, рилменидин) является агонистами I_1 -рецепторов; клонидин относится к агонистам α_2 -адренорецепторов и I_1 -рецепторов (рис. 3.6, см. вклейку).

Основные эффекты всех ЛС центрального действия:

- уменьшение содержания норадреналина в крови;
- снижение ОПСС, в меньшей степени сердечного выброса (СВ), в результате чего происходит снижение АД;
- снижение ЧСС;
- уменьшение выраженности барорецепторного рефлекса, направленного на компенсацию снижения АД (дополнительный механизм развития брадикардии);
- уменьшение образования и содержания ренина в плазме крови;
- сохранение исходного уровня почечного кровотока, несмотря на снижение АД;
- задержка в организме натрия и воды (увеличение объема циркулирующей плазмы) (табл. 3.32).

Таблица 3.32

Точки приложения эффектов антигипертензивных препаратов центрального действия

Лекарственное средство	Рецепторы в продолговатом мозге
Метилдопа	α_2 -адренорецепторы
Гуанфацин	α_2 -адренорецепторы
Клонидин	I_1 -имидазолиновые рецепторы = α_2 -адренорецепторы
Моксонидин	I_1 -имидазолиновые рецепторы >> α_2 -адренорецепторы
Рилменидин	I_1 -имидазолиновые рецепторы >> α_2 -адренорецепторы

Агонисты центральных α_2 -рецепторов (гуанфацин, клонидин, метилдопа)

В результате стимуляции α_2 -адренорецепторов происходит угнетение вазомоторного центра, уменьшение симпатической импульсации из центральной нервной системы и подавление активности адренергических систем на периферии. Большинство ЛС центрального действия являются α_2 -адреномиметиками, однако клонидин также взаимодействует с имидазолиновыми I_1 -рецепторами (табл. 3.33).

Таблица 3.33

Клинические эффекты стимуляции α_2 -адренорецепторов

Тип рецептора	Эффект
Альфа-2-адренорецепторы	Сужение артериальных и венозных сосудов
	Снижение активности САС
	Повышение тонуса блуждающего нерва
	Высвобождение NO
	Уменьшение саливации
	Торможение баро- и хеморефлекторной функции каротидного клубочка
	Уменьшение секреции инсулина
	Торможение липолиза
	Уменьшение секреции ренина
	Увеличение реабсорбции натрия и воды в кишечнике, проксимальных почечных канальцах
	Секреция гормона роста
	Стимуляция агрегации тромбоцитов

Присущие им побочные эффекты, трудности дозирования и развитие синдрома отмены ограничивают их применение.

Агонисты имидазолиновых I₁-рецепторов (моксонидин, рилменидин)

В стволовых структурах мозга (ростральный слой боковых желудочков) моксонидин селективно стимулирует имидазолин-чувствительные рецепторы, принимающие участие в тонической и рефлекторной регуляции симпатической нервной системы. Стимуляция имидазолиновых рецепторов снижает периферическую симпатическую активность и артериальное давление.

Моксонидин отличается от других симпатолитических антигипертензивных средств более низким сродством к α_2 -адренорецепторам, что объясняет меньшую вероятность развития седативного эффекта и сухости во рту.

Прием моксонидина приводит к снижению системного сосудистого сопротивления и АД.

Моксонидин не вызывает привыкания, при длительном приеме почти не отмечено ускользание эффекта, а резкое прекращение приема не сопровождается развитием синдрома отмены и рикошетной гипертензии.

Важной особенностью моксонидина, отличающей его от других антигипертензивных препаратов, считаются его метаболические эффекты. Воздействие на I₁-рецепторы в клетках Лангерганса поджелудочной железы приводит к увеличению секреции инсулина в ответ на нагрузку глюкозой и усиление синтеза гликогена. При этом одновременно уменьшается инсулинорезистентность тканей. Кроме того, I₁-рецепторы расположены на мембранах адипоцитов, стимуляция которых приводит к усилению липолиза.

Моксонидин улучшает на 21% индекс чувствительности к инсулину (в сравнении с плацебо) у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью и умеренной степенью АГ.

Фармакокинетика. Основные фармакокинетические характеристики препаратов центрального действия представлены в табл. 3.34.

Влияние нарушения функции почек и печени на фармакокинетические параметры антигипертензивных средств центрального действия представлено в табл. 3.35.

Таблица 3.34

Сравнение основных фармакокинетических параметров антигипертензивных препаратов

центрального действия

Препарат	Путь введения	Биодоступность, %	T _{1/2} , ч	Метаболизм	Связь с белками плазмы, %	Выведение, почки/печень
Метилдопа	Внутрь, таб. 250 мг	25	1,8 + 0,2	Пролекарство. Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита – α-метилнорадреналина, который образуется в адренергических нейронах ЦНС	< 20	2/3 – выводится почками, 1/3 – через кишечник. Выведение имеет двухфазный характер
Гуанфацин	Внутрь, таб. 1 мг	80	17–18 (10–30)	Да	60–70	80% через почки
Клонидин	Внутрь, таб. 0,075 мг; 0,15 мг. Существует в виде 0,01% р-ра и трансдермальной терапевтической системы (полимерный пластырь)	75–85	12–16	Да	20–40	40–60% выводится почками, 20% – через кишечник
Моксонидин	Внутрь, таб. 0,2 мг; 0,3 мг; 0,4 мг	88	2–3	Основной метаболит – дегидрированный моксонидин (активность около 1/10 по сравнению с моксонидином)	7	Выводится почками на 90%
Рилменидин	Внутрь, таб. 1 мг	100	8	Метаболизируется в незначительной степени с образованием продуктов гидролиза или окисления оксазолинового кольца	< 10	2/3 выводится почками

Таблица 3.35

Применение у пациентов с почечной/печеночной недостаточностью

Препарат	Фармакокинетика
Метилдопа	<p>Метилдопа выводится преимущественно почками, поэтому при лечении больных с нарушенной функцией почек ее дозу необходимо снижать. При нарушении функции почек выведение препарата замедляется пропорционально тяжести почечной недостаточности.</p> <p>При легкой почечной недостаточности (КК 60–89 мл/мин/1,73 м²) интервал между приемами препарата рекомендуется увеличить до 8 ч, при почечной недостаточности средней тяжести — до 8–12 ч (КК 30–59 мл/мин/1,73 м²), а при тяжелой почечной недостаточности — до 12–24 ч (КК < 30 мл/мин/1,73 м²). При тяжелой почечной недостаточности (без гемодиализа) $T_{1/2}$ препарата увеличивается в 10 раз.</p> <p>Метилдопа удаляется из организма с помощью диализа, поэтому рекомендуется использовать добавочную дозу препарата 250 мг для профилактики увеличения уровня АД после сеанса гемодиализа.</p> <p>6-часовой сеанс диализа приводит к выведению приблизительно 60% всосавшейся дозы, тогда как в результате 20–30-часового перитонеального диализа удаляется ориентировочно 22–39% препарата</p>
Клонидин	<p>При нарушении функции почек $T_{1/2}$ может увеличиваться до 41 ч</p>
Гуанфацин	<p>При нарушении функции почек клиренс гуанфацина снижается, но вследствие повышения печеночного метаболизма необходимость в снижении дозы отсутствует. Пациенты, находящиеся на гемодиализе, не нуждаются в дополнительных дозах, так как гуанфацин практически не выводится при диализе.</p> <p>Нарушение функции печени: гуанфацин не кумулируется в организме</p>
Моксонидин	<p>Выведение моксонидина коррелирует с клиренсом креатинина. У пациентов с КК 30 мл/мин равновесная концентрация в плазме крови и конечный $T_{1/2}$ в 2 раза выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек (КК > 90 мл/мин). У пациентов с КК 60 мл/мин данные показатели в 1,5 раза выше, чем у пациентов с КК более 90 мл/мин. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и КК менее 30 мл/мин равновесные концентрации в плазме крови и конечный $T_{1/2}$ в 3 раза выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Назначение многократных доз моксонидина приводит к предсказуемой кумуляции в организме пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью (КК < 10 мл/мин), находящихся на гемодиализе, равновесные концентрации в плазме крови и конечный $T_{1/2}$ соответственно в 6 и 4 раза выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Во всех группах максимальная концентрация моксонидина в плазме крови выше в 1,5–2 раза. У пациентов с нарушениями функции почек дозировка должна подбираться индивидуально. Моксонидин в незначительной степени выводится при гемодиализе</p>

Препарат	Фармакокинетика
Рилменидин	При недостаточности функции печени $T_{1/2}$ удлиняется до 12–13 ч. На фоне нарушения функции почек выведение замедляется и коррелирует с величиной клиренса креатинина. При тяжелой форме почечной недостаточности ($КК < 15$ мл/мин) $T_{1/2}$ составляет около 35 ч (требуется коррекция режима дозирования)

Примечание. КК — клиренс креатинина.

Препараты центрального действия в настоящее время назначаются нечасто из-за своей относительно плохой переносимости по сравнению с новыми основными классами лекарственных средств. Данная группа лекарственных средств не рекомендуется для рутинной терапии АГ и используется в первую очередь в качестве дополнительной терапии в редких случаях резистентной АГ (табл. 3.36).

Таблица 3.36
Рекомендации по применению препаратов центрального действия

Препарат	Показания
Метилдопа	Артериальная гипертензия у беременных
Клонидин	Препарат 2-й линии для лечения артериальной гипертензии Купирование гипертонического криза Проба с клонидином для диагностики феохромоцитомы
Гуанфацин	В качестве резервного препарата, обычно в составе комбинированной терапии, при недостаточной эффективности других антигипертензивных средств или противопоказаниях к их применению
Моксонидин	Для лечения АГ у пациентов с метаболическим синдромом Купирование гипертонического криза
Рилменидин	В качестве препарата 2-й линии для лечения артериальной гипертензии, в том числе у пациентов пожилого возраста, при сочетании с сахарным диабетом, при наличии почечной недостаточности, если клиренс креатинина составляет не менее 15 мл/мин

Спектр противопоказаний к препаратам центрального действия представлен в табл. 3.37.

Таблица 3.37

Противопоказания

Препарат	Противопоказания
Метил-допа	Повышенная чувствительность к препарату Острый гепатит Цирроз печени Заболевания печени в анамнезе (на фоне приема метилдопы) Депрессия Гемолитическая анемия Острый инфаркт миокарда Феохромоцитома Детский возраст до 3 лет
Клони-дин	Повышенная чувствительность к компонентам препарата АВ-блокада 2-й и 3-й степени Выраженная синусовая брадикардия СССУ Артериальная гипотензия Одновременное применение трициклических антидепрессантов и этанола Период лактации Беременность Возраст до 18 лет Непереносимость лактозы Дефицит лактазы Глюкозо-галактозная мальабсорбция
Гуанфа-цин	Повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата Кардиогенный шок Коллапс Артериальная гипотензия Беременность Лактация Возраст до 18 лет Непереносимость лактозы Галактоземия или глюкозо-галактозная мальабсорбция
Моксонидин	Повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата СССУ Брадикардия с ЧСС менее 50 уд./мин в покое АВ-блокада 2-й и 3-й степени Выраженные нарушения ритма Острая и хроническая сердечная недостаточность (III–IV ФК по классификации NYHA) Одновременное применение с трициклическими антидепрессантами Тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин) Гемодиализ

Препарат	Противопоказания
	Период лактации Наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или мальабсорбция глюкозы-галактозы Возраст старше 75 лет Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных о безопасности и эффективности)
Рилмени-дин	Гиперчувствительность Выраженная депрессия Тяжелая почечная недостаточность (КК < 15 мл/мин) Беременность и кормление грудью Возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не определены)

Побочные эффекты характерные для метилдопы, клонидина, гуанфацина, трудности в дозировании и развитие синдрома отмены ограничивают их применение (табл. 3.38).

Таблица 3.38

**Побочные эффекты антигипертензивных препаратов
центрального действия**

Препарат	Побочные эффекты	Примечание
Метил-допа	<i>ССС:</i> брадикардия, ортостатическая гипотензия, периферические отеки, гиперемия кожи верхней половины туловища, усиление стенокардии, усугубление явлений сердечной недостаточности; редко миокардит, перикардит. <i>Нервная система:</i> слабость, астения, сонливость, головокружение, головная боль (возникают в ранние сроки лечения и обычно вскоре исчезают), заторможенность, беспокойство, паркинсонизм, паралич лицевого нерва, самопроизвольные хореоатетонидные движения, парестезия, пошатывание при ходьбе, ухудшение сообразительности, симптомы цереброваскулярной недостаточности, изменения психического состояния (включая ночные кошмары или необычно яркие сновидения, депрессия или состояние тревоги). <i>ЖКТ:</i> сухость во рту, тошнота, рвота, запор/диарея, глоссалгия, воспаление слюнных желез, стоматит, панкреатит, колит (тяжелая или продолжительная диарея или спазмы в желудке), нарушение функции печени с развитием холестаза, желтуха, гепатит.	—

Продолжение ↘

Продолжение табл. 3.38

Препарат	Побочные эффекты	Примечание
	<p><i>МПС</i>: гиперпролактинемия, гинекомастия, галакторея, аменорея, повышение мочевинового азота крови, снижение либидо, импотенция.</p> <p><i>Органы кроветворения, гемостаз</i>: обратимая лейкопения и тромбоцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия, эозинофилия.</p> <p><i>Аллергические реакции</i>: экзантема, токсический эпидермальный некролиз.</p> <p><i>Прочие</i>: артралгия, миалгия, лихорадочный синдром, заложенность носа, волчаночноподобный синдром</p>	
Клонидин	<p><i>ЦНС</i>: головокружение, сонливость, повышенная утомляемость, замедление скорости психических и двигательных реакций, головная боль, нервозность, депрессия, нарушение сна, парестезии, астения, нарушение восприятия, галлюцинации, яркие или «кошмарные» сновидения, спутанность сознания.</p> <p><i>Органы чувств</i>: снижение слезотечения, нарушение аккомодации.</p> <p><i>ССС</i>: в редких случаях в начале лечения возможно парадоксальное повышение АД (кратковременное), ортостатическая гипотензия, синусовая брадикардия, синдром Рейно, АВ-блокада, брадиаритмия.</p> <p><i>Дыхательная система</i>: сухость слизистой оболочки носа.</p> <p><i>Пищеварительная система</i>: сухость слизистой оболочки полости рта, запор, снижение аппетита, тошнота, боль в слюнных железах, снижение желудочной секреции, рвота, псевдообструкция толстой кишки, гепатит.</p> <p><i>Кожные покровы</i>: кожный зуд, сыпь, алоpecia.</p> <p><i>Репродуктивная система</i>: эректильная дисфункция, снижение либидо, гинекомастия.</p> <p><i>Лабораторные показатели</i>: гипергликемия, изменение функциональных проб печени.</p> <p><i>Прочие</i>: феномен Рейно, задержка натрия и воды, проявляющаяся отеками стоп и лодыжек, заложенность носа</p>	При внезапной отмене развивается синдром отмены. Данное состояние проявляется головной болью, тревогой, тремором, болью в животе, потливостью, тахикардией. «Рикошетная» артериальная гипертензия бывает не всегда
Гуанфацин	<p><i>ЦНС</i>: седативный эффект, головокружение, головная боль, бессонница, слабость, амнезия, спутанность сознания, парестезии, парез, заторможенность, эйфория, слабость, тревожность, нервозность, замедление скорости психических и двигательных реакций, психомоторное возбуждение, тремор рук и пальцев, депрессия, сонливость.</p>	При длительном применении нежелательные эффекты имеют тенденцию к усилению.

Препарат	Побочные эффекты	Примечание
	<p><i>Органы чувств:</i> нарушение вкусовых ощущений, звон в ушах, конъюнктивит, ирит, нарушение зрения.</p> <p><i>ССС:</i> брадикардия, ортостатическая гипотензия, усиленное сердцебиение, загрудинная боль, одышка.</p> <p><i>ЖКТ:</i> сухость во рту, запор, диарея, затрудненное глотание, слюнотечение, тошнота, снижение аппетита, боль в животе, повышение активности «печеночных» ферментов.</p> <p><i>МПС:</i> снижение либидо, импотенция, недержание мочи.</p> <p><i>Опорно-двигательный аппарат:</i> спазм мышц, боль в суставах.</p> <p><i>Кожные покровы:</i> дерматит, кожный зуд.</p> <p><i>Прочие:</i> повышенное потоотделение, заложенность носа, ринит</p>	После внезапной отмены препарата может развиваться синдром отмены через 2–7 суток. Прекращать прием препарата следует постепенно
Моксонидин	<p><i>ССС:</i> симптомы вазодилатации, выраженное снижение АД, синкопальные состояния, синдром Рейно, периферические отеки.</p> <p><i>ЦНС:</i> головокружение, головная боль, сонливость, повышенная утомляемость, нарушение сна, парестезии, депрессия, тревожность.</p> <p><i>ЖКТ:</i> сухость слизистых оболочек рта, тошнота, анорексия, запор.</p> <p><i>МПС:</i> задержка или недержание мочи, импотенция и/или снижение либидо.</p> <p><i>Органы чувств:</i> сухость глаз, вызывающая зуд или чувство жжения.</p> <p><i>Аллергические реакции:</i> крапивница, кожный зуд, экзантема, ангионевротический отек.</p> <p><i>Прочее:</i> гинекомастия, болезненность околоушных желез</p>	Прекращать прием следует постепенно
Рилменидин	<p><i>ССС:</i> ощущение сердцебиения, ортостатическая гипотензия.</p> <p><i>ЦНС:</i> астения, бессонница, сонливость, чрезмерная утомляемость при нагрузке, тревожность, депрессия.</p> <p><i>ЖКТ:</i> гастралгия, сухость слизистой оболочки полости рта, диарея, тошнота, запор.</p> <p><i>Кожные покровы:</i> кожная сыпь, кожный зуд.</p> <p><i>Прочее:</i> похолодание конечностей, нарушение половой функции, отечный синдром, судороги, «приливы» крови к коже лица</p>	—

Примечание. ССС — сердечно-сосудистая система; МПС — мочеполовая система.

Взаимодействия антигипертензивных препаратов центрального действия с другими ЛС представлены в табл. 3.39.

Таблица 3.39

Клинически значимые взаимодействия препаратов центрального действия

Препарат	Взаимодействующие фармакологические группы или препарат	Клинически значимые последствия взаимодействия
Метилдопа	Ингибиторы МАО (фуразолон, прокарбазин, селегилин и др.)	Гипервозбудимость, головная боль, тяжелая гипертензия, галлюцинации. Нельзя применять одновременно
	Симпатомиметики	Снижают антигипертензивный эффект
	Трициклические антидепрессанты	
	Препараты железа для приема внутрь	
	НПВС	
	Эстрогены	
	Другие гипотензивные средства	Усиление гипотензивного эффекта
	Леводопа + карбидопа	Возможно развитие ортостатической гипотензии
	Леводопа	Снижение антипаркинсонического эффекта, усиление нежелательного действия на ЦНС, усиливает гипотензивное действие
	Общие анестетики	Усиление гипотензивного эффекта
	Транквилизаторы	
	Литий	Опасность усиления токсичности лития
	Антикоагулянты	Усиление антикоагулянтного эффекта, риск кровотечения
	Бромокриптин	Нежелательное влияние на концентрацию пролактина
	Галоперидол	Нарушение когнитивной функции: дезориентация и спутанное сознание
Клонидин	Лекарственные средства, угнетающие ЦНС	Усиление угнетающего действия на ЦНС
	Этанол	Усиление угнетающего действия на ЦНС
	Вазодилататоры, гипотензивные средства, диуретики	Усиление гипотензивного эффекта

Препарат	Взаимодействующие фармакологические группы или препарат	Клинически значимые последствия взаимодействия
	Блокаторы H ₁ -гистаминовых рецепторов	Усиление гипотензивного эффекта
	Трициклические антидепрессанты	Снижение гипотензивного эффекта
	Анорексигенные средства (кроме фенфлурамина)	
	НПВС	
	Неселективные α-адреноблокаторы (в том числе фентоламин, толазолин)	
	Адреномиметики	Повышение риска развития брадикардии и АВ-блокады
	Бета-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, сердечные гликозиды	
Гуанфацин	Альфа ₂ -антагонисты (фентоламин, йохимбин)	Снижение гипотензивного эффекта
	НПВС	
	Эстрогены	
	Симпатомиметические средства	
	Индукторы печеночного метаболизма (барбитураты и др.)	
	β-адреноблокаторы	Повышение риска развития брадикардии
	Седативные, снотворные, нейролептики	Усиление седативного эффекта
Моксонидин	β-адреноблокаторы	Повышение риска развития брадикардии, усиление выраженности отрицательного ино- и дромотропного действия
	Этанол Седативные и снотворные средства, транквилизаторы	Усиление действия этанола, седативных и снотворных средств, транквилизаторов
	Лоразепам	Умеренное улучшение ослабленных когнитивных функций
	Антагонисты Ca ²⁺ (производные дигидропиридина), тиазидные диуретики и другие гипотензивные средства	Усиление гипотензивного эффекта

Продолжение ↗

Окончание табл. 3.39

Препарат	Взаимодействующие фармакологические группы или препарат	Клинически значимые последствия взаимодействия
	Трициклические антидепрессанты	Снижение гипотензивного эффекта моксонидина, усиление действия трициклических антидепрессантов
	Толазолин	Дозозависимое уменьшение гипотензивного эффекта моксонидина
Рилменидин	Сультоприд	Противопоказано совместное применение из-за риска развития желудочковой аритмии по типу пируэт
	β -адреноблокаторы, применяемые для лечения сердечной недостаточности (бисопролол, карведилол, метопролол)	Снижение тонуса центрального отдела симпатической нервной системы и сосудорасширяющий эффект гипотензивных препаратов могут быть опасны для пациентов с сердечной недостаточностью
	Баклофен	Усиливает гипотензивное действие, может потребоваться коррекция дозы гипотензивного препарата
	β -адреноблокаторы	Значительное повышение АД в случае внезапного прекращения приема гипотензивного препарата
	Препараты, вызывающие аритмию типа пируэт, кроме сультоприда	Повышенный риск желудочковой аритмии
	α -адреноблокаторы	Усиление гипотензивного действия, повышенный риск ортостатической гипотензии
	Кортикостероиды, тетракозактиды (системное применение), кроме гидрокортизона, применяемого в качестве заместительной терапии при хронической надпочечниковой недостаточности	Ослабление антигипертензивного действия
	Нейролептики, имипрамин, трициклические антидепрессанты	Усиление гипотензивного действия и риска ортостатической гипотензии
	Средства, угнетающие ЦНС	Усиление угнетения ЦНС

Схемы дозирования и режим назначения препаратов центрального действия представлены в табл. 3.40.

Таблица 3.40

Дозирование антигипертензивных препаратов центрального действия

Препарат	Начальные дозы	Средние дозы	Максимальные дозы	Длительность действия, ч	Особенности дозирования
Метилдопа	250 мг 2–3 р./сут	0,5–2 г/сут (в 2–4 приема)	Не более 3 г/сут	12–24	Продолжительность интервалов между повышением и снижением дозы препарата должна составлять не менее 2 дней. Рекомендуются сначала увеличивать вечернюю дозу препарата из-за седативного побочного эффекта. Через 2–3 месяца терапии к метилдопе может развиваться толерантность
Клонидин	0,75 мг 2–3 р./сут	0,3–1,5 мг/сут	2,4 мг/сут, максимальная разовая доза 0,3 мг	6–12	Эффективен в малых дозах. Дозы подбираются индивидуально. Если эффект недостаточен, разовую дозу постепенно увеличивают через каждые 1–2 дня на 0,0375 мг до 0,15 мг
Гуанфацин	0,5 мг 1 р./сут	1 мг/сут	3 мг/сут	Более 24	Прием дозы осуществляется на ночь из-за седативного побочного эффекта. При необходимости дозу повышают по 0,5–1 мг/сут с интервалами не менее 2–3 недели
Моксонидин	0,2 мг 1 р./сут	0,4 мг 1 р./сут	0,6 мг/сут; максимальная разовая доза 0,4 мг	Более 12	Прием препарата осуществляется однократно утром, при недостаточном эффекте начальную дозу увеличивают через 3 недели до 0,4 мг/сут однократно или в 2 приема
Рилменидин	1 мг 1 р./сут	1 мг 1 р./сут	1 мг 2 раза в сутки	24	Препарат принимается однократно утром. Если через 1 месяц терапевтического эффекта достичь не удалось, тогда доза может быть увеличена до 2 мг/сут (1 таб. утром и 1 таб. вечером)

Таблица 3.41

Применение у беременных женщин и во время лактации

Препарат	Особенности
Метил-допа	<p>После применения метилдопы во время II и III триместров беременности не выявлено признаков повреждения плода или новорожденного. Исследование детей, рожденных матерями, принимавшими метилдопу после 26-й недели беременности, не выявило нежелательных эффектов препарата. У беременных, принимавших препарат в III триместре, состояние плода было лучше, чем у женщин, не принимающих препарат. Категория действия на плод по FDA — В.</p> <p>Метилдопа выделяется с грудным молоком, поэтому назначать препарат кормящим женщинам рекомендуется только после тщательного сопоставления риска и пользы</p>
Клонидин	<p>Клонидин не следует применять беременным женщинам. Категория действия на плод по FDA — С (изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное действие на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено, однако потенциальная польза, связанная с применением ЛС у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск). Клонидин проникает в грудное молоко. Обнаруживается в плазме грудных детей, антигипертензивный эффект у младенцев не зарегистрирован</p>
Гуанфацин	<p>В опытах на крысах и кроликах при дозах, в 70 и 20 раз превышающих МРДЧ, неблагоприятного действия гуанфацина на плод не выявлено. При беременности возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода (адекватных и строго контролируемых исследований при беременности у человека не проведено). Категория действия на плод по FDA — В.</p> <p>Гуанфацин проникает в молоко лактирующих крыс. Проникает ли гуанфацин в женское грудное молоко, неизвестно, однако каких-либо связанных с этим проблем не зарегистрировано</p>
Моксонидин	<p>Клинические данные о применении моксонидина у беременных отсутствуют. В ходе исследований на животных было установлено эмбриотоксическое действие препарата. Категория FDA не определена.</p> <p>Моксонидин проникает в грудное молоко и поэтому не должен назначаться во время кормления грудью. При необходимости применения моксонидина в период лактации грудное вскармливание нужно прекратить</p>
Рилменидин	<p>Противопоказан во время беременности, хотя в экспериментах на животных не наблюдалось тератогенных или эмбриотоксических эффектов.</p> <p>Категория действия на плод по FDA не определена.</p> <p>На время лечения следует прекратить грудное вскармливание (проникает в грудное молоко)</p>

Примечание: МРДЧ — максимальная рекомендуемая доза для человека.

Метилдопа (ІВ) рекомендуется для лечения гипертензии у беременных. Возможность применения препаратов центрального действия у беременных описана в табл. 3.41.

Возможность применения антигипертензивных препаратов центрального действия в педиатрической практике описана в табл. 3.42.

Таблица 3.42

Применение у детей

Препарат	Особенности фармакокинетики
Метилдопа	Применение у детей до 3 лет противопоказано. Для детей старше 3 лет начальная доза препарата составляет 10 мг/кг/сут. Суточная доза делится на 2–4 приема. При необходимости дозу можно постепенно увеличивать, пока не будет достигнут желаемый эффект. Между повышением дозы препарата надо соблюдать интервал не менее 2 дней. Максимальная доза препарата составляет 65 мг/кг/сут, но не более 3 г/сут
Клонидин	Эффективность и безопасность не установлены
Гуанфацин	Эффективность и безопасность не установлены
Моксонидин	Не рекомендуется применять у пациентов моложе 18 лет, так как исследования не проводились
Рилменидин	Противопоказано применение у детей до 18 лет (безопасность и эффективность применения не определены)

Описание особенностей фармакокинетики препаратов центрального действия у пожилых пациентов представлено в табл. 3.43.

Таблица 3.43

Применение у пожилых пациентов

Препарат	Особенности фармакокинетики
Метилдопа	Для пожилых людей: начальная доза 125 мг 1–2 раза в сутки, максимальная суточная доза 2 г в 2 приема
Клонидин	Пациентам пожилого возраста назначают в начальной дозе 0,0375 мг 3 раза в сутки
Гуанфацин	У пожилых пациентов возможно увеличение $T_{1/2}$. Коррекция дозы не требуется
Моксонидин	Отмечены клинически незначимые изменения фармакокинетических показателей моксонидина у пожилых пациентов, вероятно, обусловленные снижением интенсивности метаболизма и/или несколько более высокой биодоступностью. Моксонидин противопоказан пациентам старше 75 лет
Рилменидин	У больных пожилого возраста $T_{1/2}$ удлиняется до 12–13 ч

3.3.8. Ганглиоблокаторы

Ганглиоблокирующие средства блокируют симпатические и парасимпатические ганглии, а также Н-холинорецепторы клеток мозгового вещества надпочечников и каротидного клубочка.

Классификация ганглиоблокаторов по химическому строению:

- бис-четвертичные аммониевые соединения: гексаметония бензосульфонат (бензогексоний), азаметония бромид (пентамин), трепирия йодид (гигроний);
- сульфониевое соединение: триметафана камсилат (арфонад);
- третичные амины (пахикарпина гидройодид, пемпидина тозилат — пирилен).

Классификация ганглиоблокаторов по длительности действия:

- препараты короткого действия: трепирия йодид, триметафана камсилат (10–20 мин);
- препараты средней продолжительности действия: гексаметония бензосульфонат (3–6 ч);
- длительно действующие препараты: пемпидина тозилат, пахикарпина гидройодид (8 ч).

Механизм действия. По механизму действия ганглиоблокаторы относятся к антидеполяризующим веществам. Имеются данные о том, что ряд ганглиоблокаторов (гексоний, пирилен) блокируют открытые ионные каналы, а не Н-холинорецепторы. Вместе с тем отдельные ганглиоблокаторы (триметафана камсилат) блокируют Н-холинорецепторы (так называемые распознающие участки холинорецептора).

Гипотензивное действие ганглиоблокаторов связано с блокадой N_n -холинорецепторов симпатических ганглиев. Это приводит к уменьшению тонуса артериальных сосудов и снижению АД, расширению вен и снижению венозного давления. Последнее может привести к ортостатическому коллапсу и рефрактерной тахикардии.

Уменьшение выделения адреналина и норадреналина надпочечниками под влиянием ганглиоблокаторов также способствует снижению АД.

Подавление гемодинамических рефлексов (барорефлекса) способствует развитию ортостатической гипотонии (особенно в первые 2 ч).

Парасимпатические ганглии по сравнению с симпатическими блокируются этими препаратами сильнее и продолжительнее, так как эффекты ганглиоблокаторов зависят от устранения преобладающей иннервации. В результате блокады Н-холинорецепторов ганглиев наступает «фармакологическая парасимпатическая и симпатическая денервация» органов.

Блокада парасимпатических ганглиев приводит к угнетению моторики ЖКТ и мочевыводящей системы, уменьшению секреции слюнных, бронхиальных, потовых желез и пищеварительных желез желудка, расстройству аккомодации. Ганглиоблокаторы оказывают седативное действие (табл. 3.44).

Таблица 3.44

Расположение ганглиев и эффекты, развивающиеся при их блокаде

Орган	Ганглии	Эффекты
Артерии и вены	Симпатические	Расширение, снижение ОПСС, АД, депонирование крови, снижение венозного возврата, подавление гемодинамических рефлексов (ортостатическая гипотония)
Сердце	Симпатические Парасимпатические	Снижение сердечного выброса Тахикардия
Глаза	Парасимпатические	Расширение зрачка, паралич аккомодации
ЖКТ	Парасимпатические	Снижение моторики, секреции соляной кислоты и пищеварительных ферментов, парез желчного пузыря
Мочевой пузырь	Парасимпатические	Атония, задержка мочи
Слюнные железы	Парасимпатические	Сухость во рту
Потовые железы	Симпатические	Ангидроз
Половые органы	Симпатические	Нарушение функции

Фармакокинетика. Всасывание четвертичных аммониевых и сульфониевых оснований из ЖКТ неполное и непредсказуемое

как из-за низкой проницаемости мембран для этих соединений, так и из-за того, что они подавляют перистальтику кишечника и эвакуацию желудочного содержимого.

После попадания в кровь четвертичные аммониевые и сульфониевые основания пребывают в основном во внеклеточном пространстве и удаляются преимущественно в неизмененном виде почками.

При назначении третичных аминов следует учитывать, что в отличие от четвертичных аммониевых солей они хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер. Это свойство может стать причиной их отрицательного влияния на функции ЦНС.

Показания. Ганглиоблокаторы в настоящее время применяют крайне редко и ограниченно — для купирования гипертонических кризов и создания управляемой артериальной гипотонии при хирургических вмешательствах.

Противопоказания:

- повышенная индивидуальная чувствительность к препарату;
- артериальная гипотензия, гиповолемия и шок, феохромоцитома, инфаркт миокарда в острой стадии;
- ишемический инсульт (до 2 месяцев);
- тромбозы (в том числе мозговых артерий);
- закрытоугольная глаукома;
- печеночная и/или почечная недостаточность;
- дегенеративные изменения ЦНС.

Побочные эффекты:

- паралитическая непроходимость кишечника;
- диспепсия;
- запоры;
- атония мочевого пузыря;
- нарушения мочеиспускания;
- сухость слизистой оболочки рта;
- ортостатическая гипотония в первые 2 ч после введения ЛС;
- нарушение зрения, паралич аккомодации;
- снижение потенции.

Для предупреждения артериальной гипотонии ЛС вводят внутривенно медленно под постоянным контролем уровня АД.

В течение 2 ч после введения препаратов больной должен сохранять горизонтальное положение.

В связи с выраженными системными побочными эффектами ганглиоблокаторы не применяются для профилактической терапии АГ.

Антидотом при интоксикации ганглиоблокаторами служит антихолинэстеразное средство неостигмина метилсульфат. Он способствует накоплению ацетилхолина — конкурентного антагониста ганглиоблокаторов.

Назначают также α -адреномиметики (норадреналин и фенилэфрин) для устранения коллапса.

Дозирование. Дозу препаратов подбирают индивидуально по уровню АД. Антигипертензивный эффект начинается через 5–15 мин после начала введения, достигает максимума к 30-й минуте и в большинстве своем сохраняется в течение 3–6 ч.

3.3.9. Симпатолитики

Симпатолитиками называют вещества, уменьшающие количество медиатора, выделяющегося в окончаниях симпатических нервов, и тормозящие таким образом передачу адренергического возбуждения.

Основными представителями этой группы являются (3- β ,16- β ,17- α ,18- β ,20- α)-11,17-диметокси-18-[(3,4,5-триметоксибензоил)окси]йохимбан-16-карбоновой кислоты (резерпин), гуанетидин, бретилия тозилат.

Механизм действия. Симпатолитики в пресинаптических окончаниях постганглионарных волокон симпатического отдела вегетативной нервной системы стимулируют высвобождение из везикул норадреналина с одновременным нарушением его транспорта, что быстро истощает запасы медиатора. Оказывает аналогичное действие в нейронах головного мозга, способствуя снижению содержания в них дофамина, серотонина и других нейромедиаторов и обуславливая развитие нейролептического эффекта.

В результате воздействия симпатолитиков возникает симпатическая «денервация» сердца и сосудов. Снижение сердечного выброса и ОПСС приводит к снижению АД. Симпатолитики

снижают секрецию ренина. При этом сохраняется активность парасимпатической нервной системы. Углубляется и усиливается физиологический сон. Происходит торможение интерорецептивных рефлексов.

Способность симпатолитиков, как и других вазодилататоров, вызывать задержку натрия и воды в организме отчасти уменьшает их гипотензивную активность.

Гипотензивное действие симпатолитиков развивается постепенно и достигает максимума через 1–2 недели.

Показания. Широкого применения эти препараты в настоящее время не имеют. Резерпин входит в ряд комбинированных антигипертензивных препаратов (адельфан-эзидрекс, бринердин, норматенс, кристепин).

Противопоказания

Со стороны ЦНС: эпилепсия, болезнь Паркинсона, депрессия (в том числе в анамнезе).

Со стороны ЖКТ: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивный гастрит, язвенный колит, желчно-каменная болезнь.

Со стороны дыхательной системы: дыхательная недостаточность, бронхиальная астма.

Со стороны эндокринной системы: феохромоцитома.

Со стороны органов зрения: закрытоугольная глаукома.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия, АВ-блокада, хроническая сердечная недостаточность, атеросклероз сосудов головного мозга.

Со стороны мочевыделительной системы: нефросклероз.

А также гиперчувствительность, сопутствующее лечение ингибиторами МАО, беременность, кормление грудью.

Побочные эффекты

Со стороны нервной системы и органов чувств: экстрапирамидные расстройства, головная боль, головокружение, слабость, сонливость, бессонница, депрессивное состояние, тревожность, повышенная утомляемость, гипорефлексия, нарушение концентрации внимания, гиперемия слизистой оболочки глаз.

Депрессивные расстройства (в том числе тенденции к самоубийству) выявляются редко и только при применении высоких доз резерпина (более 1 мг/сут).

Со стороны органов ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, желудочно-кишечные кровотечения, анорексия, ксеростомия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз): брадикардия, аритмия, цереброваскулярные нарушения, боль в груди, периферические отеки.

Дыхательная система: отечность и сухость слизистых оболочек носа, бронхоспазм (редко, обычно у больных бронхиальной астмой или бронхообструктивным синдромом).

Прочие: затрудненное и учащенное мочеиспускание, увеличение массы тела, снижение либидо и/или потенции, аллергические реакции.

3.3.10. Другие антигипертензивные средства

При гипертонических кризах иногда используется магния сульфат, который вводят или внутривенно, или внутримышечно. Антигипертензивный эффект связан с прямым миотропным действием магния сульфата. Кроме того, он угнетает передачу возбуждения в вегетативных ганглиях, уменьшая высвобождение из преганглионарных волокон ацетилхолина. Препарат оказывает тормозящее действие и на вазомоторные центры (в больших дозах).

Угнетение ионами магния ЦНС проявляется также успокаивающим, противосудорожным, а в больших дозах наркотическим эффектом. Широта наркотического действия мала, и при дозировке быстро наступает угнетение центра дыхания.

При введении магния сульфата в больших дозах угнетается нервно-мышечная передача.

Парентерально магния сульфат применяют также при эклампсии.

3.3.11. Выбор между моно- и комбинированной терапией

Комбинированная терапия в новой версии Европейских рекомендаций (2018) показана большинству пациентов, за исключением пациентов низкого риска с АГ 1-й степени (если САД < 150 мм рт. ст.), очень пожилых пациентов (старше 80 лет), а так-

же пациентов со старческой астенией независимо от хронологического возраста.

Повышены класс и уровень доказательности инициации терапии с двойной фиксированной комбинацией (стратегия «одной таблетки») до класса рекомендаций I уровня доказательности B.

В Американских рекомендациях (2017) начало лечения с двух препаратов 1-й линии из разных классов антигипертензивных препаратов как в виде свободной, так и в виде фиксированной комбинации рекомендуется взрослым со 2-й степенью АГ (при АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.) и уровнями АД, более чем на 20/10 мм рт. ст. превышающими целевые. Начало лечения с монотерапии может быть рекомендовано пациентам с 1-й степенью АГ (при АД 130–139/80–89 мм рт. ст.) и целевыми значениями АД $< 130/80$ мм рт. ст. При этом подчеркивается, что начало терапии с двух препаратов может быть рекомендовано большинству пациентов, так как оно повышает приверженность терапии и позволяет быстрее достигать целевых уровней АД. Монотерапия на 1-й ступени лекарственной терапии, в свою очередь, имеет преимущества у пожилых пациентов, склонных к гипотонии, у лиц с повышенным риском развития побочных эффектов на лекарственную терапию.

Рекомендованными комбинациями остаются сочетания блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — РААС (иАПФ или БРА) с АК или тиазидным диуретиком, предпочтительно в одной таблетке (класс рекомендаций I, уровень доказательности A).

Отмечено, что и другие препараты из пяти основных классов могут применяться в комбинациях. При неэффективности двойной терапии должен быть назначен третий антигипертензивный препарат. В качестве базовой сохраняет свои приоритеты тройная комбинация блокаторов РААС (иАПФ или БРА), АК с тиазидным диуретиком (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). Если целевые уровни АД не достигаются на трехкомпонентной терапии, рекомендовано присоединение малых доз спиронолактона. При его непереносимости могут быть использованы эплеренон, или амилорид, или высокие дозы тиазидных либо петлевых диуретиков. К терапии также могут быть добавлены β - или α -адреноблокаторы.

Для достижения целевых значений АД большинству пациентов требуется комбинированная терапия. Комбинация лекарственных препаратов оказывает влияние на различные механизмы патогенеза АГ, что повышает ее эффективность.

Рекомендации по применению комбинированной терапии в лечении АГ представлены в табл. 3.45.

Таблица 3.45

Рекомендации по применению комбинированной терапии

Этап терапии	Препарат	Примечание
Начальная терапия Двойная комбинация (предпочтительно в 1 таблетке)	иАПФ или БРА + АК или тиазидный диуретик	Монотерапия для пациен- тов низкого риска с САД < 150 мм рт. ст., очень пожилых (> 80 лет) и па- циентов со старческой астенией
2-й этап Тройная комбинация (предпочтительно в 1 таблетке)	иАПФ или БРА + АК + тиазидный диуретик	—
3-й этап Тройная комбинация (предпочтительно в 1 та- блетке) + спиронолактон, при его непереносимо- сти — другой препарат	иАПФ или БРА + АК + тиазидный диуретик + спиронолактон (25–50 мг 1 р./сут) или другой диу- ретик, α- или β-блокатор	Эта ситуация расценива- ется как резистентная АГ и требует направления в специализированный центр для дополнительного обследования

Примечание. Назначение БАБ возможно рассмотреть на любом этапе терапии в специфических клинических ситуациях, таких как сердечная недостаточность, стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, беременность или ее планирование.

Далее представлены алгоритмы фармакотерапии артериальной гипертензии в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний и сердечно-сосудистых осложнений (табл. 3.46–3.48).

У пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе в состав терапии рекомендовано включать БАБ и блокаторы РААС (IA), при стенокардии предпочтение должно быть отдано БАБ и/или АК (IA).

Таблица 3.46

Алгоритм медикаментозного лечения неосложненной АГ*

Этап терапии	Препарат	Примечание
Начальная терапия Двойная комбинация (предпочтительно в 1 таблетке)	иАПФ или БРА + АК или тиазидный диуретик/тиазидный петлевой диуретик (или петлевой диуретик*)	Монотерапия для пациен- тов низкого риска с САД < 150 мм рт. ст., очень пожилых (> 80 лет) и па- циентов со старческой астенией
2-й этап Тройная комбинация (предпочтительно в 1 таблетке)	иАПФ или БРА + АК + тиазидный диуретик	—
3-й этап Тройная комбинация (предпочтительно в 1 та- блетке) + спиронолактон, при его непереносимо- сти — другой препарат	иАПФ или БРА + АК + тиазидный диуретик + спиронолактон (25–50 мг 1 р./сут) или другой диу- ретик, α- или β-блокатор	Эта ситуация расценива- ется как резистентная АГ и требует направления в специализированный центр для дополнительного обследования
Назначение БАБ возможно рассмотреть на любом этапе терапии в специфических клинических ситуациях, таких как сердечная недостаточность, стенокардия, пе- ренесенный инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, беременность или ее планирование		

* Также может быть использован для пациентов с поражением органов-мишеней, цереброваскулярной болезнью, сахарным диабетом и периферическим атеросклерозом.

Таблица 3.47

Алгоритм медикаментозного лечения АГ в сочетании с ИБС

Этап терапии	Препарат	Примечание
Начальная терапия Двойная комбинация (предпочтительно в 1 таблетке)	иАПФ или БРА + БАБ или АК, или АК + тиазидный диуре- тик или БАБ, или БАБ + тиазидный диу- ретик	Монотерапия для паци- ентов с АГ 1-й степени, очень пожилых (> 80 лет) и «хрупких»
2-й этап Тройная комбинация (предпочтительно в 1 таблетке)	Тройная комбинация вышеперечисленных пре- паратов	Рассмотреть начало терапии при САД ≥ 130 мм рт. ст.

Этап терапии	Препарат	Примечание
3-й этап Тройная комбинация (предпочтительно в 1 таблетке) + спиронолактон или другой препарат	К тройной комбинации добавить спиронолактон (25–50 мг 1 р./сут) или другой диуретик, α- или β-блокатор	Эта ситуация расценивается как резистентная АГ и требует направления в специализированный центр для дополнительного обследования

Таблица 3.48

Алгоритм медикаментозного лечения АГ в сочетании с ХБП

Этап терапии	Препарат	Примечание
ХБП (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² с наличием или отсутствием протеинурии)		
Начальная терапия Двойная комбинация (предпочтительно в 1 таблетке)	иАПФ или БРА + АК или тиазидный диуретик/тиазидный петлевой диуретик (или петлевой диуретик¹)	Назначение БАБ возможно рассмотреть на любом этапе терапии в специфических клинических ситуациях, таких как сердечная недостаточность, стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, беременность или ее планирование
2-й этап Тройная комбинация (предпочтительно в 1 таблетке)	иАПФ или БРА + АК + тиазидный диуретик (или петлевой диуретик¹)	
3-й этап Тройная комбинация (предпочтительно в 1 таблетке) + спиронолактон² или другой препарат	иАПФ или БРА + АК + тиазидный диуретик + спиронолактон² (25–50 мг 1 р./сут) либо другой диуретик, α- или β-блокатор	

¹ Если рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м².

² Предостережение: назначение спиронолактона сопряжено с высоким риском гиперкалиемии, особенно если исходно рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м², а калий ≥ 4,5 ммоль/л.

Очевидный выбор препаратов предложен для пациентов с хронической сердечной недостаточностью. У пациентов с ХСН и низкой ФВ рекомендовано применение иАПФ или БРА и БАБ, а также при необходимости диуретиков и/или антагонистов минералокортикоидных рецепторов (IA). Если целевое АД не достигнуто, предполагается возможность добавления дигидропиридиновых АК (IIbC). Поскольку ни одна группа препаратов не доказала своего превосходства у пациентов с сохраненной ФВ, можно применять все пять классов антигипертензивных средств (IC). У пациентов с ГЛЖ рекомендуется назначение блокаторов РААС в комбинации с АК и тиазидным диуретиком (IA).

Комбинации препаратов, которые имеют одинаковый механизм действия и воздействуют на одни и те же системы контроля АД, неэффективны и потенциально опасны. Например, два препарата одного класса не должны назначаться вместе. Исключение составляет совместное назначение тиазидных диуретиков, калийсберегающих диуретиков и/или петлевых диуретиков в разных комбинациях. Также могут комбинироваться дигидропиридиновые и недигидропиридиновые АК. Совместное назначение препаратов, влияющих на РААС (иАПФ и БРА, иАПФ и БРА с ПИР), повышает риск сердечно-сосудистых и почечных осложнений (исследования ONTARGET, ALTITUDE).

3.3.12. Меры, направленные на повышение приверженности терапии

В Европейских клинических рекомендациях (2018) плохую приверженность выделяют как ключевую причину недостаточного контроля АД. Для улучшения приверженности и повышения контроля АД предложено проведение мероприятий на нескольких уровнях.

- *Уровень врача* (предоставление информации о рисках, связанных с АГ, и пользе терапии; назначение оптимальной терапии, включающей изменения образа жизни и комбинированную медикаментозную терапию, объединенную в одну таблетку всегда, когда это возможно; более широкое использование возможностей пациента и получение обратной связи от него; взаимодействие с фармацевтами и медицинскими сестрами).
- *Уровень пациента* (самостоятельный и дистанционный мониторинг АД, использование напоминаний и мотивационных стратегий, участие в образовательных программах, самостоятельная коррекция терапии в соответствии с простыми алгоритмами; социальная поддержка).
- *Уровень терапии* (упрощение терапевтических схем, стратегия «одной таблетки», использование календарных упаковок).
- *Уровень системы здравоохранения* (развитие систем мониторинга; финансовая поддержка взаимодействия с ме-

дицинскими сестрами и фармацевтами; возмещение пациентам затрат на фиксированные комбинации; развитие национальной информационной базы лекарственных назначений, доступной врачам и фармацевтам; увеличение доступности препаратов).

Глава 4

АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Чельцов В.В., Ушкалова Е.А.

Антиаритмические препараты (ААП) — это лекарственные средства, применяемые для лечения нарушений ритма сердца, которые встречаются при изменении возбудимости, автоматизма и проводимости.

Нарушения ритма сердца (аритмии, от греч. *a-rhythos* — потеря ритма) в клинической практике встречаются нередко, обуславливая в некоторых случаях, при отсутствии своевременного лечения, высокую летальность. Вместе с тем некоторые формы аритмии не представляют опасности, и тогда лечение изменяет соотношение польза/риск в сторону последнего.

В понятие «аритмия» входит не только нарушение регулярного и последовательного сокращения сердца, но и учащение — свыше 100 уд./мин, или замедление — менее 60 в минуту, частоты сердечных сокращений. В норме ЧСС у здоровых лиц в покое находится в пределах 60–80 уд./мин, при ЧСС 100 и выше ударов в минуту говорят о тахикардии, при ЧСС 60 уд./мин и менее — о брадикардии. У здоровых тренированных лиц ЧСС может быть менее 40 в минуту, не вызывая никаких нарушений гемодинамики (во время сна также наблюдается замедление ЧСС); вместе с тем при стрессах ЧСС может достигать до 100 и более в минуту. Изменение ЧСС может быть также при вдохе (небольшое учащение) и выдохе (замедление), в таких ситуациях говорят о дыхательной аритмии, что нередко встречается у молодых лиц (вариант нормы).

Важно отметить, что в течение суток вариабельность ритма сердца может быть значительной. Следует помнить, что при обследовании пациентов с брадикардией или тахикардией пульс может быть как регулярным (например, при синусовой брадии или тахикардии), так и нерегулярным (например, при фибрилляции предсердий).

В большинстве своем причинами аритмии являются заболевания сердечно-сосудистой системы, однако возможны и другие причины, например поражение центральной нервной системы, эндокринные заболевания (нередко гипертиреоз или гипотиреоз), электролитные нарушения (особенно гипокалиемия и гипомagneмия), гипоксия, стресс, а также лекарственные средства, алкоголь, крепкий чай или кофе и др. Таким образом, нарушения ритма могут быть вызваны самыми разнообразными причинами.

В клинической практике применение антиаритмических препаратов началось со второй половины XVIII века с момента внедрения сердечных гликозидов (применялись «при упорном сердцебиении»). В 1906 г. голландский врач *K.F. Wenckebach* описал моряка, который самостоятельно купировал пароксизмы фибрилляции предсердий с помощью средства, выделенного из хинного дерева (этим средством оказался хинидин, который до сих пор используется в качестве антиаритмического средства). В последующие годы были разработаны и внедрены в практику различные антиаритмические средства, обладающие более высокой эффективностью при разных формах нарушения ритма (например, дронедазон, вернакалант) по сравнению со «старыми препаратами». Тем не менее патогенез некоторых форм нарушений ритма до конца не изучен, что определяет низкую эффективность ряда антиаритмических средств.

4.1. ПРОВОДЯЩАЯ СИСТЕМА СЕРДЦА

В норме в течение суток сердце сокращается около 100 тыс. раз (Schimtt N. et al., 2014), и эти нормальные сокращения обеспечивает проводящая система сердца, в которой образуются и проводятся электрические импульсы. Синусовый узел — основной источник генерации импульсов, которые распространяются

далее по предсердиям, вызывая их сокращение. Так как между предсердиями и желудочками находится фиброзная ткань, то распространение импульса к желудочкам происходит исключительно через атриовентрикулярный узел (АВУ). Основная роль этой области заключается в задержке импульса, и в эту паузу происходит сокращение сердца. Кроме того, такая задержка препятствует проведению частых импульсов от предсердий к желудочкам при предсердных нарушениях ритма. После этого импульс распространяется по пучку Гиса и доходит до бифуркации, где разделяется на две ножки — правая ножка пучка Гиса и левая ножка пучка Гиса (по правой ножке пучка Гиса импульс проходит к правому желудочку, по левой ножке соответственно к левому желудочку). Последняя имеет две ветви — переднюю и заднюю ветвь пучка Гиса, по которым импульс через волокна Пуркинье достигает сократительного миокарда левого желудочка, вызывая их сокращение (рис. 4.1, см. вклейку).

Работа синусового узла и АВУ во многом определяется влиянием отделов симпатической и парасимпатической вегетативной нервной системы. Так, при повышении активности симпатического отдела происходит учащение ЧСС и облегчение атриовентрикулярной проводимости, и, наоборот, при повышении активности парасимпатического отдела наступает замедление ЧСС и атриовентрикулярной проводимости.

Помимо указанного пути проведения импульсов существуют дополнительные пучки, которые в норме не функционируют, однако при некоторых состояниях эти пучки проявляют активность и импульс по этим путям проходит к желудочкам в обход АВУ (при этом не происходит задержки импульса), что приводит к нарушению ритма. Выделяют несколько таких дополнительных пучков (рис. 4.2, см. вклейку).

Пучок Джеймса (*James*). Эти волокна являются частью проводящей системы предсердий, в частности заднего тракта. Они соединяют синусовый узел с нижней частью АВС и с пучком Гиса. Таким образом, импульс, идущий по этим волокнам, обходит значительную часть АВС, что может вызывать преждевременное возбуждение желудочков.

Пучок Кента (*Kent*) — пучок, соединяющий миокард предсердий и желудочков в обход АВС соединения. Предполагает-

ся, что проведение импульса по этому пучку служит причиной преждевременного возбуждения желудочков.

Волокна Махейма (*Mahaim*). Эти так называемые параспецифические волокна отходят от ствола пучка Гиса и проникают в межжелудочковую перегородку и миокард желудочков в районе разветвлений пучка Гиса.

Проведение импульса по дополнительным путям считается основной причиной развития некоторых форм аритмий.

Образование электрического импульса, отражающего возбудимость, связано с развитием потенциала действия, возникновение которого обуславливают движения ионов через клеточные мембраны кардиомиоцитов. Высокая липофильность этих мембран служит барьером, обеспечивающим четкое внутри- и внеклеточное распределение ионов (табл. 4.1).

Таблица 4.1

Концентрация ионов внутри клетки и экстрацеллюлярном окружении

Ион	Внеклеточная концентрация (mM)	Внутриклеточная концентрация (mM)
Натрий	145	20
Калий	4	135
Кальций	2	10 ⁻⁴

Как видно из табл. 4.1, наблюдается существенная разница между внутри- и внеклеточной концентрацией ионов, что имеет большое значение в формировании мембранного потенциала.

Так как мембраны кардиомиоцитов не пропускают ионы внутрь клетки и окружающее пространство, то движение ионов через мембраны осуществляется двумя путями: через специальные трансмембранные протеины (получившие название «ионные каналы») и транспортеры, которые способны переносить различные ионы через мембраны клеток. Каждый ионный канал пропускает только один ион. В зависимости от того, какой ион пропускает канал, они называются калиевые, натриевые, кальциевые или анионные (хлорные) каналы. В состоянии покоя большинство каналов закрыты, и в этой ситуации внутренняя мембрана имеет отрицательный заряд, тогда как наружная — положитель-

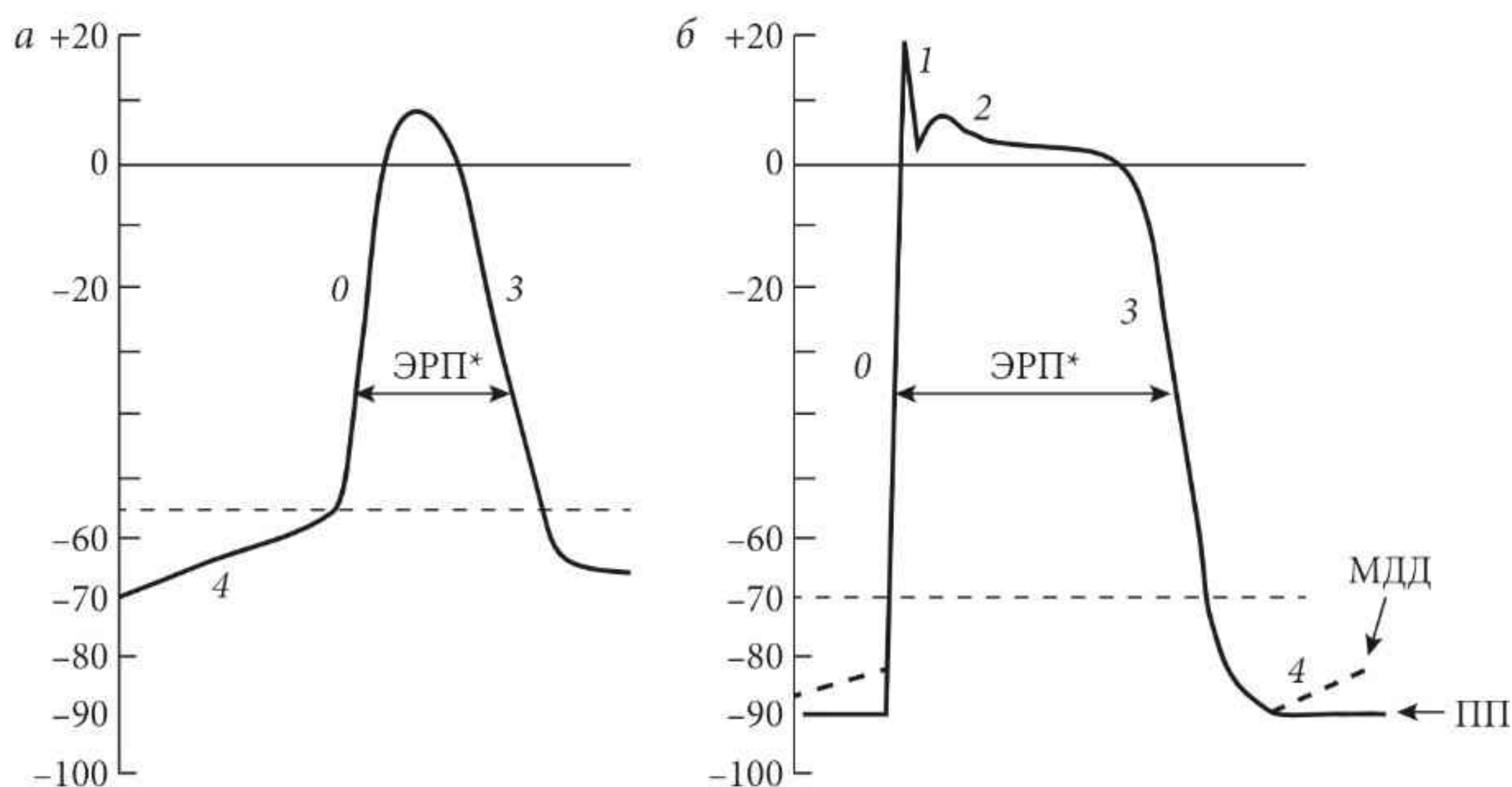
ный. Разность потенциалов между внутренней и внешней мембраной в норме составляет 80–90 мВ, при этом электрический импульс (например, импульс из синусового узла) приводит к активации (открытию) ионных каналов, и движение различных ионов через эти каналы формирует электрический импульс, т.е. потенциал действия. (Каналы, открывающиеся в зависимости от изменения потенциала, называют «потенциалзависимые каналы», например потенциалзависимые натриевые, калиевые и другие каналы.)

Потенциал действия состоит из двух фаз: деполяризации и реполяризации (последняя включает несколько составляющих), и в совокупности потенциал действия разделяется на пять фаз: фаза 0 — отражающая фазу деполяризации; фазы 1, 2, 3 — отражающие фазу реполяризации, и фаза 4 — отражает мембранный потенциал в течение диастолы. На рис. 4.3 представлены потенциалы действия в разных отделах.

Как видно, форма и длительность потенциала действия в разных отделах проводящей системы неодинакова, что обусловлено участием различных ионов в его формировании.

Фаза деполяризации (фаза 0) предсердий, желудочков и в волокнах Гиса–Пуркинье развивается в основном за счет быстрого входа ионов натрия через натриевые каналы внутрь клетки. Наоборот, в клетках синусового узла и АВУ ответственными ионами за развитие фазы 0 потенциала действия являются также ионы кальция.

Вход натрия в клетку изменяет мембранный потенциал (от –90 до +20 мВ), и за счет такой инверсии потенциала натриевые каналы закрываются, что способствует, с одной стороны, кратковременному частичному открытию калиевых каналов, и ионы калия выходят из клеток, обуславливая формирование начального периода реполяризации (фаза 1, быстрая реполяризация), с другой — активации кальциевых каналов, и кальций поступает в клетку. За счет входящего медленного тока кальция замедляется развитие мембранного потенциала, что представляется следствием формирования второй его фазы, которая обозначается как плато. Роль этой фазы (плато) чрезвычайно важна, так как входящий ток кальция инициирует сокращение миокарда. После окончания плато кальциевые каналы инактивируются



* ЭРП — эффективный рефрактерный период

Рис. 4.3. Потенциалы действия в разных отделах проводящей системы:

а — потенциал действия СА- и АВ-узлов; *б* — потенциал действия рабочего волокна миокарда желудочков и волокон Пуркинье (фаза 4 выделена пунктиром). Фаза 0 — быстрая деполяризация (входящий кальциевый ток в узлах, входящий натриевый ток в остальных отделах). Фаза 1 — начальная реполяризация (исходящий калиевый ток). Фаза 2 — плато (входящий кальциевый ток). Фаза 3 — конечная реполяризация (исходящий калиевый ток). Фаза 4 — потенциал покоя (отсутствие ионных токов в рабочем миокарде) или медленная диастолическая деполяризация (в проводящей системе: входящий кальциевый ток в узлах, входящий натриевый ток в стволе и ножках пучка Гиса, а также волокнах Пуркинье)

(закрываются), но сохраняется выход калия из клетки — фаза 3 (существует несколько подтипов калиевых каналов, принимающих участие и играющих значительную роль в формировании реполяризации, что отражается на разработках антиаритмических препаратов, способных инактивировать различные подтипы таких каналов в эту фазу).

В течение фазы 0 и до середины фазы 3 миокард не способен реагировать на любые стимулы — этот период обозначается как фаза абсолютной рефрактерности (абсолютный рефрактерный период). Этот период совпадает с систолой сердца. Поэтому чем продолжительнее фаза 2 и 3, тем длительнее эффективный рефрактерный период, в течение которого миокард не реагирует на дополнительные стимулы. Этого можно достичь за счет замедления периода восстановления натриевых каналов (сни-

жение быстроты нарастания фазы 0) и удлинения фаз 2 и 3 (подавление калиевого тока). Однако в период окончания фазы 3 и до начала фазы 4 возможно возбуждение клеток за счет более сильного раздражителя — этот период обозначается как относительный рефрактерный. После окончания фазы 3 формируется фаза покоя — это фаза 4 (интервал между полным завершением реполяризации и началом образования следующего потенциала действия), в течение которой за счет включения АТФ-зависимых (энергопотребляемых) натриевых, калиевых и кальциевых ионных каналов трансмембранные градиенты ионов восстанавливаются до исходного значения. После этого развивается очередная фаза деполяризации, которая обозначается как спонтанная диастолическая деполяризация, являющаяся основным механизмом автоматизма. На рис. 4.4 (см. вклейку) представлено участие различных ионов в разные фазы потенциала действия.

Некоторые клетки проводящей системы не нуждаются во внешних стимулах, они сами способны инициировать деполяризацию (возбуждение) — это так называемые пейсмекерные клетки, которые обладают автоматизмом (в основе автоматизма лежит способность клеток к возбуждению при отсутствии дополнительного стимула, это, как было указано, спонтанная деполяризация). В основном эти клетки представлены в синусовом узле, далее — в области АВУ и затем — в системе Гиса–Пуркинье. Такие клетки соответственно обозначаются какводители ритма 1-го, 2-го и 3-го порядка.

В норме возникновение импульсов в синусовом узле происходит достаточно быстро, и распространяющиеся импульсы возбуждают другие клетки до того, как в них самих возникает спонтанная деполяризация, таким образом, автоматизм этих клеток подавляется. Вместе с тем при нарушении функции синусового узла или повышении активности других клеток проводящей системы могут возникать аритмии.

Все аритмии в широком смысле можно разделить на несколько больших групп:

- 1) обусловленные нарушением образования электрического импульса;
- 2) связанные с нарушением проводимости;
- 3) вызванные сочетанием этих факторов.

Нарушение образования электрического импульса обусловлено изменением функции ионных мембранных каналов, которые формируют потенциал действия. Нарушение функции этих каналов, так называемая каналопатия, ведет к развитию нарушений ритма сердца и может происходить вследствие не только заболеваний сердца (например, инфаркт миокарда, миокардит), но и других патологических процессов, включая изменение структуры генов, кодирующих каналы. Плотность ионных каналов различна в предсердиях и желудочках, что отчасти определяет эффективность антиаритмиков в отношении наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма сердца, так как одни антиаритмические средства блокируют преимущественно натриевые каналы, другие — кальциевые или калиевые каналы. Поэтому выбор препарата зависит от точного установления типа аритмии, его эффективности и безопасности, а также от сопутствующей патологии и терапии. Помимо этого важно знать фармакокинетику ААП, в частности период полувыведения (период полувыведения — показатель фармакокинетики, отражающий время, в течение которого плазменная концентрация препарата снижается наполовину, обозначается как $T_{1/2}$). Зная этот период, можно определять частоту приема лекарственных средств, в частности ААП. Например, после отмены приема внутрь новокаинамида его концентрация в организме снизится наполовину (на 50%) через определенный промежуток времени — это первый период полувыведения. После того как пройдет еще один такой же период, его концентрация уменьшится еще на 25%, т.е. наполовину от оставшихся 50%, а в целом на 75% от исходной, а спустя еще несколько таких периодов начальная концентрация препарата в плазме крови будет минимальной. Если прием препарата осуществляется регулярно, то его концентрация в плазме крови будет постоянной, так как поступление и экскреция будут равными (при отсутствии нарушения функции выделительных органов). Это состояние обозначается как динамическое (стационарное) равновесие, которое достигается при постоянном приеме ААП через 4–5 периодов полувыведения, и в связи с этим считается, что к этому времени проявится эффект препарата или его токсическое действие. Если период полувыведения ААП составляет 12 или 24 ч (например, токаинид, мексилетин, энкаинид и др.),

то эффект или побочное действие проявится не ранее чем через 2 или 4 дня.

Следует особо подчеркнуть, что, помимо антиаритмического эффекта, ААП могут сами вызвать нарушение ритма — это так называемый проаритмический эффект антиаритмиков. Этот эффект может проявляться в виде учащения уже существующей аритмии либо возникновения новой формы нарушения ритма. Например, если у пациента была желудочковая экстрасистолия, то проаритмический эффект может выражаться в учащении желудочковых экстрасистол либо в появлении мерцания или трепетания предсердий, пароксизмальной тахикардии и др. Нередко проаритмический эффект проявляется в виде желудочковой тахикардии типа пируэт (за рубежом такая тахикардия обозначается как *torsades de pointes*). В диагностике возможного развития проаритмического эффекта необходимо определение в динамике интервала QT на ЭКГ (обычно до назначения антиаритмического препарата и через 4–5 периодов его полувыведения). Однако развитие такого эффекта возможно в различные сроки проведения антиаритмической терапии, и факторами риска служат тяжелое поражение миокарда, нарушение электролитного баланса, комбинация ААП с другими средствами, удлиняющими интервал QT (например, эритромицин) и др. При выявлении увеличенного интервала QT следует снизить дозу препарата, или если возникла аритмия, то препарат отменить и для ее купирования необходимо использовать препараты других классов.

В разработке противоаритмических препаратов учитывается тот факт, что эти средства в большей степени должны влиять на ионные каналы и незначительно изменять или не оказывать влияния на функциональное состояние сердца, определяющее в конечном итоге исход лечения.

Вместе с тем результаты крупных клинических исследований, в которых изучалась антиаритмическая активность некоторых антиаритмиков, показали, что средства I класса — энкаинид, флекаинид и морацизин, повышали летальность больных после перенесенного инфаркта миокарда. Так как механизм действия этих средств связан с блокадой натриевых каналов, ответственных за развитие деполяризации, то дальнейший акцент в раз-

работке новых антиаритмиков сместился в сторону их влияния на удлинение потенциала действия, т.е. на реполяризацию, за развитие которой ответственны в основном калиевые каналы и в меньшей степени кальциевые каналы. Поэтому были разработаны препараты, блокирующие калиевые каналы.

4.2. КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

В табл. 4.2 представлена классификация антиаритмических препаратов, в основе которой лежит их влияние на разные фазы потенциала действия.

Таблица 4.2

Классификация антиаритмических препаратов
(Vaughan-Williams E., 1984, с изм.)

Класс/подкласс	Препараты
<i>Класс I — ЛС, блокирующие натриевые каналы и замедляющие деполяризацию</i>	
<i>Подкласс IA — замедляют проводимость и удлиняют потенциал действия</i>	Хинидин, прокаинамид, дизопирамид, аймалин
<i>Подкласс IB — незначительно замедляют проводимость и укорачивают потенциал действия</i>	Лидокаин, мексилетин, токаирид
<i>Подкласс IC — значительно замедляют проводимость и незначительно удлиняют потенциал действия</i>	Этагизин, пропafenон, энкаирид, флекаинид, морагизин
<i>Класс II — β-адреноблокаторы</i>	Пропранолол, биспролол, карведилол, эсмолол, атенолол, метопролол, соталол
<i>Класс III — препараты, удлиняющие реполяризацию (блокаторы калиевых каналов)</i>	Амиодарон, дронедазон, азимилид, ибутилид, нибентан, бретилий, дофетилид, d-соталол, тедисамил
<i>Класс IV — блокаторы медленных кальциевых каналов (замедляющие АВ-проводимость)</i>	Верапамил, дилтиазем

Помимо ЛС, указанных табл. 4.2, антиаритмическим действием обладает ряд других препаратов, в том числе сердечные гликозиды (см. гл. 2), аденозин и аденозина трифосфат, препа-

раты калия и магния, а также новый ААП — вернакалант, сочетающий свойства АПП I и III классов.

4.2.1. ААП I класса

Все ААП I класса блокируют быстрые натриевые каналы, что приводит к снижению скорости деполяризации и как следствие скорости проведения в предсердиях и желудочках, угнетению аномального автоматизма кардиомиоцитов и уменьшению порога возбудимости миокарда. В зависимости от влияния на длительность потенциала действия ААП I класса подразделяются на три подкласса (см. табл. 4.2). Препараты подклассов А и С применяют как при наджелудочковых, так и желудочковых нарушениях ритма, препараты подкласса В — только при желудочковых аритмиях.

Поскольку препараты подклассов А и С удлиняют потенциал действия, при их применении существует риск развития желудочковой тахикардии типа пируэт (рис. 4.5). В период лечения этими препаратами необходимо записывать ЭКГ с определением интервала QT (рис. 4.6), риск развития желудочковой тахикардии повышается при увеличении интервала QT более 440 мс.

Максимальный риск проаритмогенного эффекта наблюдается при использовании хинидина и флекаинида. Он значительно увеличивается на фоне лекарственных взаимодействий.

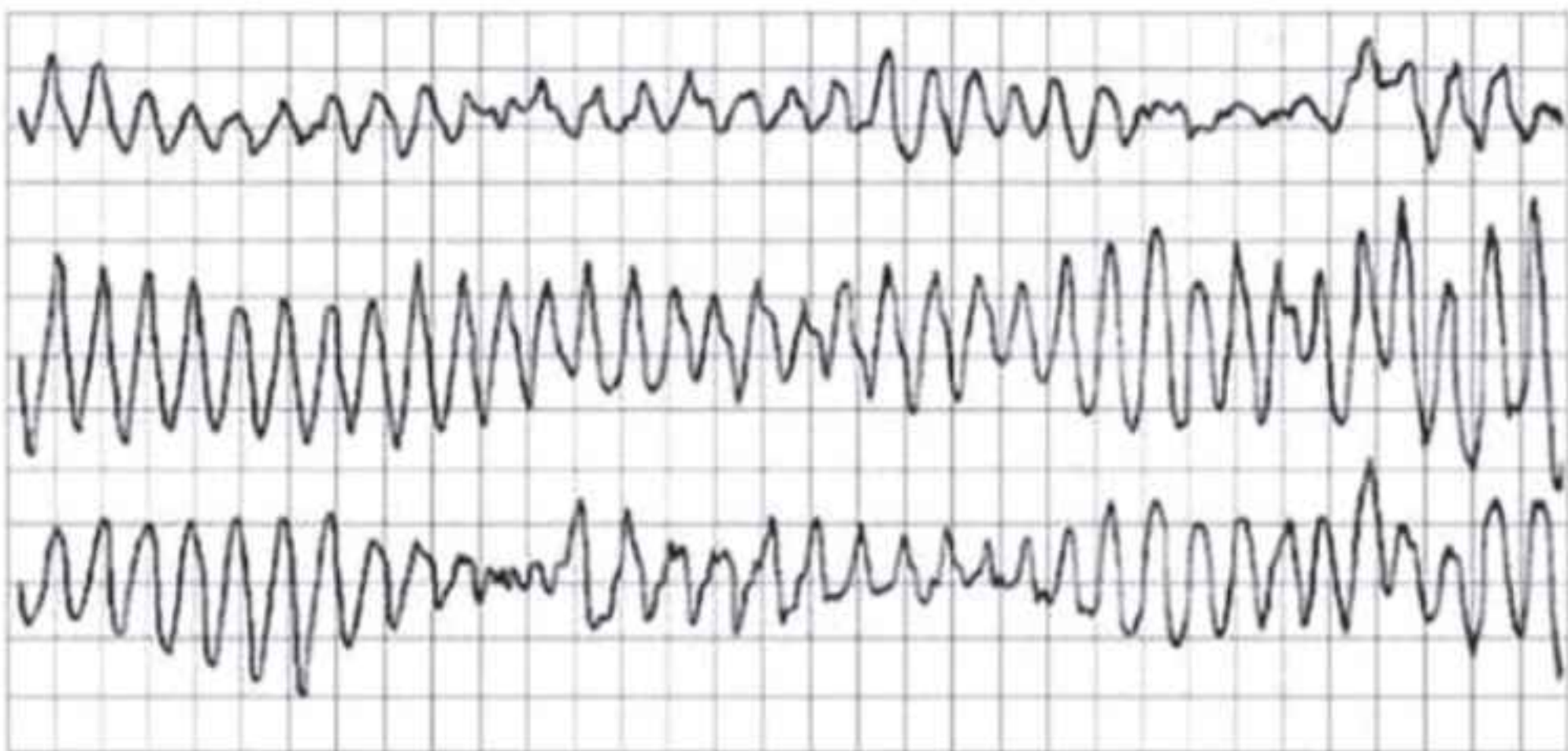


Рис. 4.5. Желудочковая аритмия типа пируэт

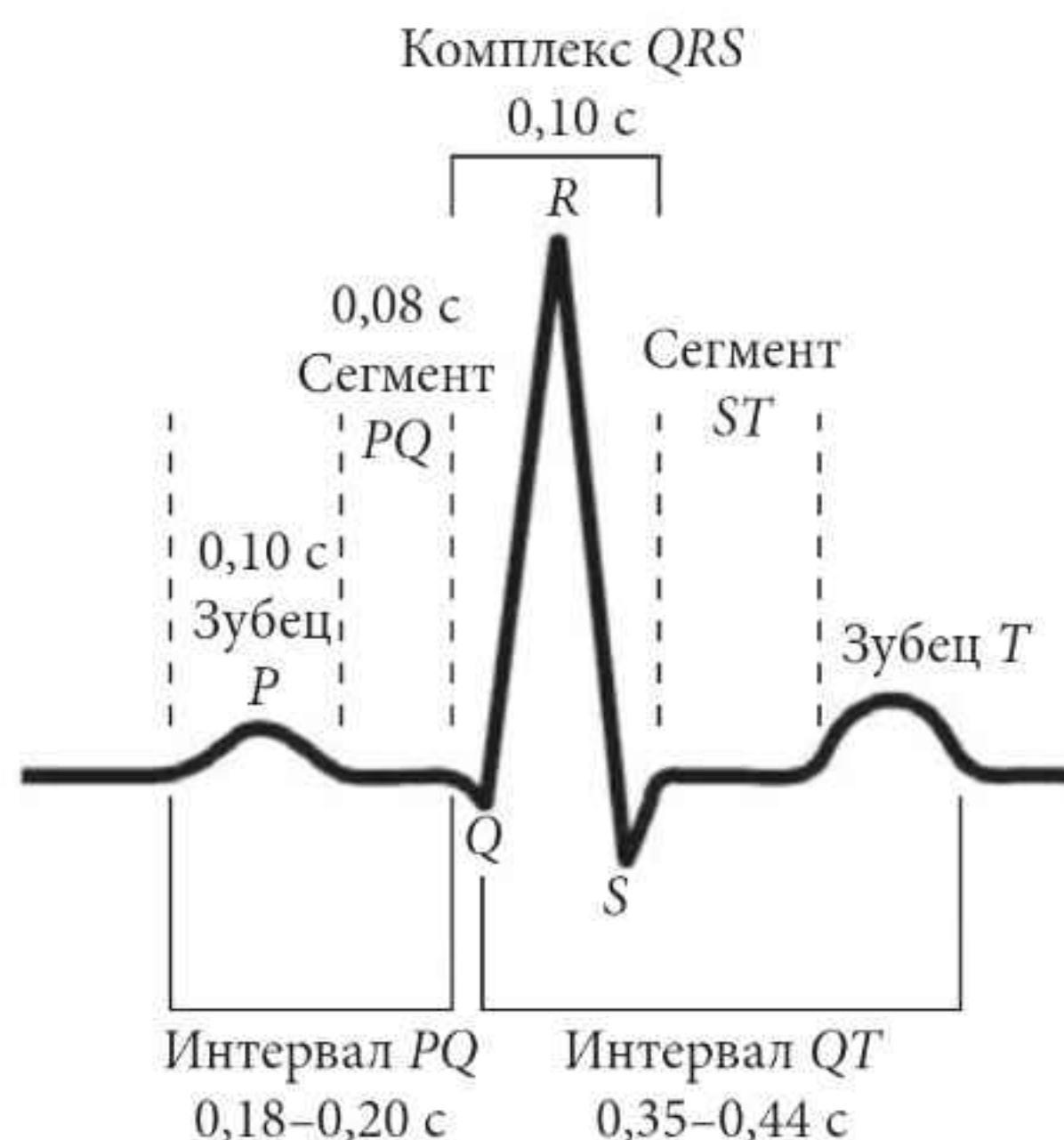


Рис. 4.6. Зубцы, сегменты и интервал QT на ЭКГ

У лиц с аритмиями на фоне тяжелых органических поражений миокарда ААП I класса могут приводить к увеличению смертности, в связи с чем их не используют для лечения нарушений ритма у больных с тяжелыми поражениями миокарда и высоким риском внезапной смерти. По данным исследований CAST (the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial), применение ААП класса 1С (энкаинид, флекаинид и морацизин) в постинфарктном периоде ассоциируется с повышением риска смертности в 2,5 раза.

ААП I класса назначают для лечения и профилактики аритмий у лиц без тяжелой органической патологии сердца. Они также служат средствами второго ряда при купировании опасных аритмий.

Общие свойства подклассов ААП I класса суммированы в табл. 4.3, основные **фармакокинетические параметры** — в табл. 4.4.

Метаболизм антиаритмиков происходит в основном в печени путем окисления (фаза I) и конъюгации (фаза II). Реакции первой фазы реализуются ферментативной системой цитохрома P450 (CYP). Основные изоферменты цитохрома P450, принимающие участие в метаболизме ААП I, указаны в табл. 4.5, основные пути их выведения — в табл. 4.6.

Общие свойства подклассов АПП I класса (по Оковитому, 2009)

Подкласс	Свойства
IA	<ul style="list-style-type: none">• Умеренная блокада натриевых и калиевых каналов• Замедление деполаризации и реполяризации – удлинение потенциала действия• Удлинение (расширение) комплекса QRS и интервала QT• Замедление проведения (умеренное) и увеличение рефрактерности миокарда (умеренное)• Угнетение аномального автоматизма (слабое)• Неоднозначное влияние на функцию САУ и АВУ: обычно – увеличение автоматизма САУ и скорости проведения в АВУ (ваголитический эффект), при исходной дисфункции САУ или АВУ – прямое угнетение их функции• Типичные проаритмии – ЖТ по типу пируэт (следствие удлинения QT) и реципрокные ЖТ (следствие нарушения проведения)• Эффективность при наджелудочковых и желудочковых тахикардиях умеренная
IV	<ul style="list-style-type: none">• Блокада натриевых каналов (инактивированных) слабая, но выражена в поврежденной или ишемизированной аритмогенной ткани, при учащении ритма• Замедление деполаризации, преимущественно в очаге аритмии• Укорочение реполяризации – укорочение потенциала действия• Отсутствие значимых изменений P, PQ, QRS; QT укорачивается или не изменяется• Замедление проведения в аритмогенной зоне при желудочковых аритмиях (значительное)• Отсутствие влияния на САУ, АВУ и миокард предсердий из-за более короткого потенциала действия в предсердиях• Подавление нормального и аномального автоматизма в желудочках (умеренное)• Уменьшение рефрактерности миокарда желудочков (слабое)• Подавление поздних постдеполяризаций (слабое)• Угнетение триггерных ритмов в волокнах Пуркинье за счет укорочения потенциала действия (умеренное)• Высокая эффективность при реципрокных желудочковых тахикардиях• Низкая эффективность при наджелудочковых тахикардиях (за исключением аритмий при гликозидной интоксикации)• Низкая вероятность возникновения проаритмии и отсутствие кардиодепрессии

Подкласс	Свойства
IC	<ul style="list-style-type: none"> • Блокада натриевых каналов выраженная • Замедление деполяризации, реполяризация не изменяется • На ЭКГ возможны: расширение зубца P, удлинение интервала PQ, расширение комплекса QRS; интервал QT не изменяется или несколько удлиняется (за счет расширения комплекса QRS) • Замедление проведения в миокарде предсердий, желудочков и проводящей системе (значительное) • Высокая эффективность при наджелудочковых и желудочковых тахикардиях • Угнетение сократимости миокарда — кардиодепрессия • Высокий аритмогенный потенциал — провокация реципрокных ЖТ • Увеличивают смертность при лечении аритмий у больных постинфарктным кардиосклерозом, значительной дилатацией камер сердца, внутрижелудочковыми блокадами

Таблица 4.4

Фармакокинетика антиаритмических препаратов I класса (Оковитый, 2009, с изм.)

Препарат	Абсорбция из ЖКТ, %	Связывание с белками плазмы, %	T _{max}	C _{max}	T _{1/2}	Почечная экскреция, %	Примечание
Хинидин	70–90	80–90	1–3 ч (КД) 6,3 ч (ДД)	1,3 мкг/мл (КД) 0,53 мкг/мл (ДД)	5–8 ч, ↓СН, ↑ЦП	18	—
Прокаинамид	80–90	16	3,6 ч (М) 3,8 ч (Ж)	2,2 мкг/мл (М) 2,9 мкг/мл (Ж)	3–5 ч (КД) 5–7 ч (ДД)	67	Метаболизм в печени (ацелирование с образованием активного метаболита N-АРА, близкого к ААС III класса. В зависимости от фенотипа пациента в N-АРА превращается от 25% («медленные ацетиляторы») до 40% препарата («быстрые ацетиляторы»)
Дизопирамид	80–90	70–90, уменьшается при повышении дозы	1,9–2,3 ч (КД) 4,9 ч (ДД)	2,9–4,8 мкг/мл (КД) 2,2 мкг/мл (ДД)	7–8 ч (КД) 12 ч (ДД)	55	Метаболизм в печени (40% препарата превращается в активный алкилированный метаболит)
Лидокаин	35, ↑ЦП	70	—	2–5 мкг/мл	1,8 ч ↑ЦП и ХСН, но не ОСН	2	90% препарата метаболизируется в печени (метаболиты активны), выраженный пресистемный метаболизм
Мексилетин	87	63	1,7 ч (КД) 4,3–9,2 ч (ДД)	0,77–2 мкг/мл (КД) 0,34–0,44 мкг/мл (ДД)	9,2 ↑ЦП и СН (до 24 ч)	4–15	85% препарата метаболизируется в печени (метаболиты неактивны), экскреция в основном с желчью

Препарат	Абсорбция из ЖКТ, %	Связывание с белками плазмы, %	T_{\max}	C_{\max}	$T_{1/2}$	Почечная экскреция, %	Примечание
Флекаинид	70–80	61	Примерно 3 ч	458 нг/мл	11 ч ↑ЦП и СН	43	Равновесная концентрация устанавливается на 3–5-е сутки. Метаболизм осуществляется преимущественно в печени (метаболиты неактивны)
Пропарфенон	Высокая	90	3 ч	—	5,5 ч (для фенотипа с медленным метаболизмом — до 17 ч)	18–38	90% препарата метаболизируется в печени (метаболиты активны), выраженный пресистемный метаболизм. При небольшом повышении дозы биодоступность препарата может резко увеличиваться из-за ограничения предельной скорости метаболизма в печени. Метаболизм в печени (метаболиты активны), 30% метаболизмов выводится почками
Морацизин	Высокая	92	0,5–2 ч	—	2,5–3,5 ч	44	60–70% препарата метаболизируется в печени (метаболиты неактивны), выраженный пресистемный метаболизм. Концентрация препарата в плазме не коррелирует с эффектом
Этазин	Высокая	90	—	—	134 мин	—	80% препарата метаболизируется в печени (метаболиты активны), выраженный пресистемный метаболизм

Примечание. T_{\max} — время достижения максимальной концентрации в плазме; C_{\max} — максимальная концентрация в плазме.

Таблица 4.5

Основные изоферменты цитохрома Р450, участвующие в метаболизме ААП I класса

CYP1A2*	CYP2D6*	CYP3A4
Мексилетин*	Флекаинид, энкаинид пропафенон, мексилетин*	Хинидин, дизопирамид, лидокаин

* В метаболизме некоторых ААП могут принимать участие несколько изоферментов.

Таблица 4.6

Основные пути выведения ААП I класса

Печень	Почки	Оба пути выведения
Хинидин Аймалин Лидокаин Тримекаин Мексилетин Этацизин	Новокаинамид	Дизопирамид Токаинид Пропафенон Флекаинид

При назначении флекаинида и пропафенона следует учитывать генетический полиморфизм изофермента CYP2D6, принимающего участие в их метаболизме. Медленным инактиваторам требуется снижение стартовой дозы флекаинида на 50%, пропафенона — до 70%.

Рекомендации по дозированию ААП I класса взрослым пациентам представлены в табл. 4.7.

ААП I класса могут вызывать **серьезные нежелательные реакции (НР)** со стороны сердца, включая атриовентрикулярную и внутрижелудочковую блокады. ААП подкласса А обладают антихолинергическими свойствами, в связи с чем могут повышать риск развития когнитивных и соматических расстройств, а также падений у самых пожилых пациентов. Препараты с антихолинергическим действием противопоказаны при аденоме предстательной железы и глаукоме.

Антихолинергические эффекты наиболее выражены у дизопирамида, наименее — у прокаинамида. Хинидин чаще других препаратов своей группы вызывает желудочно-кишечные расстройства (диарея, боль и спазмы в животе), кожные сыпи и фотосенсибилизацию. Диарею при лечении хинидином испы-

Таблица 4.7

Рекомендуемые режимы дозирования ААП I класса взрослым пациентам (Оковитый, 2009, с изм.)

Препарат	Путь введения	Антиаритмический эффект			Средняя доза	Поддерживающая доза
		начало	максимум	продолжительность		
Хинидина сульфат	Перорально	30 мин	1–3 ч	6–8 ч (до 12 ч для пролонгированных форм)	200–300 мг 4–8 р./сут (до 1,5 г за 12 ч, максимум до 3–4 г/сут)	200–300 мг 3–4 р./сут
Хинидина бисульфат					300–600 мг 2–3 р./сут	300 мг 2 р./сут
Хинидина глюконат					324–648 мг 2–3 р./сут	324–648 мг 2 р./сут
Прокаинамид	Внутривенно	Немедленно	5–10 мин	4–10 ч	Скорость введения: 50 мг/мин до общей дозы – 15 мг/кг (не более 1,5 г (15 мл 10% р-ра)). Введение замедляют при развитии гипотонии и прекращают при расширении <i>QRS</i> > 50% от исходного или появлении внутрижелудочковой блокады	1–6 мг/мин (при необходимости)
	Перорально	10 мин	1–1,5 ч		Нагрузочная доза 750–1500 мг	250–750 мг каждые 2–3 ч (макс. 3–4 г/сут). Для пролонгированной формы 500–1000 мг каждые 6 ч (суточная доза – 50 мг/кг/сут)
Дизопирамид	Перорально	0,5–3,5 ч	—	1,5–8,5 ч	Нагрузочная доза 300 мг (при массе тела ≥ 50 кг), 200 мг при массе < 50 кг	100–200 мг 4 р./сут (не более 800 мг/сут) с последующим переходом на пролонгированные формы 300 мг 2 р./сут при массе ≥ 50 кг), 200 мг 2 р./сут (при массе тела < 50 кг). При почечной недостаточности интервал между приемом короткодействующего препарата увеличивают до 8–24 ч в зависимости от клиренса креатинина

тывают до трети больных. В целом кардиальные и внекардиальные НР препарата развиваются примерно у половины пациентов.

Для препаратов класса IC, и особенно IB, характерны побочные эффекты со стороны ЦНС, которые наиболее часто развиваются у лиц пожилого возраста. В частности, лидокаин и мексилетин могут вызвать головокружение, нарушения зрения и речи, судороги и расстройства сознания.

Другие НР ААП I класса и **противопоказания** к их применению приведены в табл. 4.8.

Риск кардиотоксичности (включая развитие аритмии *torsades de pointes* и остановку сердца) существенно повышается при одновременном приеме разных препаратов класса IA или совместном приеме с другими ААП. При совместном применении хинидина и лидокаина повышается риск развития как сердечно-сосудистых НР (аритмии, гипотензия), так и нейротоксичности, в частности судорог. Концентрации хинидина, дизопирамида и прокаинамида в плазме крови увеличиваются под влиянием амиодарона, который ингибирует их метаболизм.

При комбинировании ААП класса IA с БАБ повышается риск развития брадикардии, гипотензии, снижения сердечного выброса, с дигоксином — риск развития токсических эффектов сердечных гликозидов. При совместном назначении хинидина с дигоксином дозу последнего нужно снижать в 2 раза. Усилению аритмогенного эффекта хинидина способствуют диуретики, вызывающие гипокалиемию. Хинидин также повышает токсичность мексилетина, а частота развития НР увеличивается при одновременном применении с ААП IV класса (дилтиазем и верапамил).

Повышение риска кардиотоксичности также возможно при одновременном использовании препаратов класса IA с ингибиторами изоферментов цитохрома P450 — антибиотиками из группы макролидов (эритромицин, кларитромицин), противогрибковыми препаратами (итраконазол, кетоконазол), со многими антипсихотиками и антидепрессантами и другими ЛС. Поскольку мощным ингибитором CYP3A4 является грейпфрутовый сок, его применения в период лечения препаратами класса IA следует избегать. Напротив, индукторы ферментов (фенитоин, фенобарбитал, рифампицин) способны усиливать метаболизм хинидина и дизопирамида и снижать их эффективность.

Таблица 4.8

Побочные эффекты и противопоказания к применению ААП I класса (Оковитый, 2009, с изм.)

Препарат	Противопоказания	Побочные эффекты
Хинидин	Повышенная чувствительность к препарату. Беременность. Тромбоцитопения. Дигиталисная интоксикация. Гиперкалиемия (\uparrow проаритмогенного действия). Гипотензия. Кардио-мегалия с ХСН. Удлинение QT, медленные выскальзывающие ритмы. Синоатриальная блокада, АВ-блокада 2–3-й ст., блокады ветвей пучка Гиса	<i>Кардиальные побочные эффекты</i> Ускорение АВ-проведения с резким учащением ритма при ТП. «Хинидиновые синкопы» — рецидивы головокружений и обмороков из-за пароксизмов ЖТ типа пируэт. Угнетение СА и АВ-проводимости. <i>Некардиальные побочные эффекты</i> Реакции гиперчувствительности (крапивница, сыпь, волчаночноподобный синдром). Головокружение, головная боль. Диспепсии. Диплопия. Миелодепрессия. Фоточувствительность
Прокаи-намид	Синоатриальная блокада, АВ блокада 2–3-й ст., блокады ветвей пучка Гиса. Удлинение интервала QT, медленные выскальзывающие ритмы. Кардио-мегалия с ХСН. Гипотензия. Гиперкалиемия. Дигиталисная интоксикация. Системная красная волчанка. Гиперчувствительность. Беременность	<i>Кардиальные побочные эффекты</i> Аналогичны хинидину, а также редко вызывает ускорение АВ-проведения с резким учащением ритма при ФП и ТП. Гипотензия и кардиодепрессия (при внутривенном введении). <i>Некардиальные побочные эффекты</i> Ранние: диспепсии. Поздние: волчаночноподобный синдром (при длительном приеме вследствие выработки антинуклеарных антител, чаще у «медленных ацетиляторов»). Гепатит. Головная боль, депрессия. Миелодепрессия (тяжелые агранулоцитозы)
Дизопи-рамид	Аналогичны хинидину, а также глаукома, миастения, задержка мочеотделения	<i>Кардиальные побочные эффекты</i> Аналогичны хинидину, а также: усиление сердечной недостаточности, крайне редко до фатальной электро-механической диссоциации. <i>Некардиальные побочные эффекты (обусловленные холинолитическим действием)</i> Задержка мочи (часто у мужчин старше 50 лет). Обострение глаукомы, миастении. Сухость слизистых оболочек рта и носа, запоры. Гипогликемия. Головная боль, депрессия, инсомния. Усиление сокращений матки у беременных

Продолжение ➤

Окончание табл. 4.8

Препарат	Противопоказания	Побочные эффекты
Лидокаин	Повышенная чувствительность к препарату. Выскальзывающий желудочковый ритм при слабости синусового узла у пожилых (риск асистолии). АВ-блокада 2–3-й ст. без ЭКС. Кардиогенный шок. Тяжелая печеночная недостаточность	<i>Кардиальные побочные эффекты</i> Проаритмии и асистолия (редко). <i>Некардиальные побочные эффекты (до 80% пациентов)</i> Головокружение, дезориентация, обмороки, судороги, апноэ, онемение и парестезия вокруг рта (при передозировке или быстром болюсном введении менее чем за 2 мин)
Мексилетин	Аналогичны лидокаину	<i>Кардиальные побочные эффекты</i> Проаритмии, СА-блокады, гипотензия (редко). <i>Некардиальные побочные эффекты (до 80% пациентов)</i> Головокружение, онемение, тремор, нечеткость зрения, атаксия. Дисфагия, язвы пищевода, гепатиты, кожные реакции (риск значительно возрастает при дозе более 750 мг/сут)
Флекаинид	Слабость синусового узла и АВ-блокада 2–3-й ст. без ЭКС. Внутрижелудочковые блокады (гемифасцикулярный блок). Кардиогенный шок. Тяжелая печеночная недостаточность	<i>Кардиальные побочные эффекты</i> Частые проаритмии в форме ухудшения течения реципрокной ЖТ (6–12%), наджелудочковые тахикардии, брадикардия, остановка САУ, асистолия, обострение СН. <i>Некардиальные побочные эффекты</i> Головокружение, нечеткость зрения. Желудочно-кишечные расстройства
Пропафенон	Аналогичны флекаиниду	<i>Кардиальные побочные эффекты</i> Аналогичны флекаиниду, но встречаются реже. <i>Некардиальные побочные эффекты</i> Головокружение, инсомния, парестезии. Тошнота, металлический вкус во рту, гепатиты. Миелодепрессия. Аутоиммунные расстройства
Морацизин (Мц), этацизин (Эц)	Аналогичны флекаиниду	<i>Кардиальные побочные эффекты</i> Аналогичны флекаиниду, но проаритмии встречаются реже. <i>Некардиальные побочные эффекты</i> Головокружение, головная боль, шум в ушах, беспокойство, сонливость, нарушения речи и координации движений, парестезии. Тошнота, дисфагия, гепатиты. Гипервентиляция, фарингит, синусит. Аллергические реакции

Осторожность следует соблюдать при одновременном назначении хинидина, дизопирамида и пропафенона с варфарином, так как они усиливают эффект антикоагулянта и повышают риск кровотечений. При необходимости совместного применения дозу варфарина следует корректировать на основании результатов тщательного мониторинга МНО. Другие лекарственные взаимодействия ААП указаны в табл. 4.9.

Таблица 4.9

Лекарственные взаимодействия ААП I класса
(Оковитый, 2009, с изм.)

Препарат	Лекарственные взаимодействия
Хинидин	Дигоксин (↑ уровня в плазме крови); непрямые антикоагулянты (↑ эффекта); верапамил, кордарон, нифедипин (↑ эффекта хинидина); антациды (↓ всасывания хинидина); гипокалиемия и гипомagneмизация (↓ эффекта хинидина)
Прокаинамид	Амиодарон, сульфаниламиды, изониазид, гидралазин (↑ уровня прокаинамида); антигипертензивные препараты и β-блокаторы (↓ АД); сукцинилхолин (↑ миорелаксации); гипокалиемия и гипомagneмизация (↓ эффекта прокаинамида)
Дизопирамид	Фенобарбитал, фенитоин, рифампицин (↑ метаболизма дизопирамида); β-адреноблокаторы, верапамил, дилтиазем (↑ кардиодепрессии), антихолинергические средства (↑ побочных эффектов)
Лидокаин	β-адреноблокаторы, норадреналин (ухудшение печеночного кровотока и замедление выведения лидокаина); фенобарбитал (↑ метаболизма лидокаина)
Мексилетин	Антациды (↓ абсорбции мексилетина); фенитоин, фенобарбитал, хлорамфеникол, изониазид, рифампицин (↑ метаболизма мексилетина); β-адреноблокаторы и другие мембраностабилизирующие препараты (↑ антиаритмического эффекта мексилетина)
Пропафенон	Местные анестетики (↑ риска поражения ЦНС); циклоспорин, дигоксин, варфарин (↑ концентрации в плазме крови); хинидин (↑ уровня пропафенона в плазме крови), рифампицин (↓ уровня пропафенона в плазме крови); β-адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов (аддитивный эффект)
Морацизин, этацизин	Теofilлин (↑ уровня в плазме крови)

Применения ААП I класса у **пожилых**, особенно старше 80–85 лет, рекомендуется по возможности избегать. Это обусловлено возрастными изменениями фармакокинетики ААП (табл. 4.10) и изменением электрофизиологических свойств

Таблица 4.10

Изменения фармакокинетики ААП I класса у пожилых пациентов и необходимость коррекции дозы, связанная с почечной, печеночной и сердечной недостаточностью и циррозом печени (Fleg J.L. et al., 2011; van Hemel N.M., 2011; Deneer V.H., Frishman W.H., Aronow W.S., 2012; Kubesova H.M. et al., 2013; Ehrlich C., Tsu L.V., 2015)

Препарат	T _{1/2}	Vd	Cl	Пути выведения, %	Коррекция дозы при почечной или печеночной недостаточности	Снижение дозы, %		
						здоровым пожилым	ЦП	СН
ЛС класса IА								
Дизопирамид	↑	нд	↓	Почечный (40–60) Печеночный (35)	При клиренсе креатинина 10–30 мл/мин – 100 мг 2 р./сут, 30–40 мл/мин – 100 мг 3 р./сут	30–34	12	нд
Прокаи-намид	нд	нд	↓	Почечный (40–70) Печеночный (15–30)	При СКФ < 60 мл/мин интервал между введениями 6–12 ч, < 30 мл/мин – 8–24 ч	50	нд	нд
Хинидин	↑	нс	↓	Печеночный (50–90) Почечный (10–50)	Из-за опасности кумуляции препарата пожилым пациентам с нарушением функции печени и почек рекомендуется снижать дозу	35	0	32
ЛС класса IВ								
Лидокаин	↑	↑	нс	Печеночный	В связи с риском кумуляции метаболитов следует с осторожностью применять при терминальной почечной недостаточности	нд	нд	нд
Мексилетин	нд	нд	нд	Печеночный	При нарушении функции печени начальную суточную дозу следует снижать в 2 раза	Коррекция дозы не требуется	нд	нд

Препарат	$T_{1/2}$	V_d	Cl	Пути выведения, %	Коррекция дозы при почечной или печеночной недостаточности	Снижение дозы, %		
						здоровым пожилым	ЦП	СН
ЛС класса IC								
Морацизин	нд	нд	нд	Печеночный	Коррекция режима дозирования требуется при выраженных нарушениях функции почек	нд	нд	нд
Пропарфенон	нд	нд	нд	Печеночный (> 99)	При клиренсе креатинина < 10% доза составляет 20–30% от стандартной	Снижение дозы рекомендуется пациентам старше 70 лет, а также с массой тела менее 70 кг	50	80
Флекаинид	↑	↑	↓	Печеночный (20–40)/почечный (10/50)	Отсутствует прямая зависимость между клиренсом креатинина и выведением препарата из плазмы крови. При клиренсе креатинина < 35 мл/мин рекомендуют начинать с дозы 50 мг 2 р./сут под контролем уровня флекаинида в плазме с последующим осторожным повышением дозы. При печеночной недостаточности суточная доза не должна превышать 100 мг (по 50 мг 2 р./сут)	31 Рекомендуемая начальная суточная доза – 100 мг (по 50 мг 2 р./сут), максимальная – 300 мг (по 150 мг 2 р./сут), однако есть данные о безопасности применения обычных доз у пациентов ≥ 80 лет	70	21

Примечание: Cl – клиренс, $T_{1/2}$ – период полувыведения, V_d – объем распределения, ЦП – цирроз печени, СН – сердечная недостаточность, нд – нет данных, нс – несущественно.

миокарда у пожилых, что проявляется удлинением потенциала действия и эффективного рефрактерного периода в предсердиях и в желудочках и замедлением атриовентрикулярной проводимости. Пожилые пациенты наиболее уязвимы в отношении аритмии *torsades de pointes* вследствие частого наличия у них дополнительных факторов риска — гипокалиемии (например, на фоне применения диуретиков), брадикардии, застойной сердечной недостаточности, пароксизмальной мерцательной аритмии. Согласно результатам исследования CAST, пожилой возраст — независимый предиктор нежелательных событий при применении ААП, включая летальный исход. С каждым десятилетием жизни риск развития нежелательных событий увеличивался в 1,3 раза.

В целом пожилые пациенты плохо переносят хинидин и дизопирамид. Применение дизопирамида в наибольшей степени ограничивают антихолинергические эффекты, хинидина — желудочно-кишечные расстройства. Согласно критериям *Beers* (критерии нерационального применения лекарственных средств у пожилых), разработанным Американским гериатрическим обществом, назначение дизопирамида пожилым пациентам не рекомендуется, так как высокая антихолинергическая нагрузка у них ассоциируется с повышенным риском развития когнитивных и соматических расстройств, а также падений.

Флекаинид и пропафенон лучше переносятся пожилыми, чем хинидин и дизопирамид, но тоже повышают смертность у пациентов со структурным заболеванием сердца (коронарная болезнь сердца, гипертрофия левого желудочка, сердечная недостаточность, дисфункция клапанов сердца и др.). Для ААП класса IC, и особенно IB, характерны побочные эффекты со стороны ЦНС, к которым пожилые более чувствительны, чем молодые.

Стартовую дозу большинства антиаритмических препаратов, включая препараты I класса, рекомендуется снижать пожилым на 50%, а затем медленно титровать ее до получения терапевтического ответа (см. табл. 4.10). Следует учитывать, что с возрастом наблюдается значительное снижение количества нефронов, уменьшение размеров почек и возрастание пропорции склерозированных нефронов. Начиная с 20 лет ежегодно скорость клубоч-

ковой фильтрации, канальцевая секреция и почечный кровоток снижаются на 0,5, 0,5 и 1% соответственно, поэтому у пожилых, особенно «самых пожилых», высока вероятность снижения почечной экскреции ААП, прежде всего выделяющихся из организма с мочой, например прокаинамида.

Фармакокинетика ААП может изменяться и под влиянием других сопутствующих заболеваний, чаще наблюдающихся в пожилом возрасте, например сердечной недостаточности или заболеваний печени. Например, у больных гепатитом или циррозом печени обнаружено увеличение общего клиренса, объема распределения и периода полувыведения хинидина, что связывают со снижением синтеза белков плазмы (альбумина и кислых α -гликопротеинов), повышением свободной (не связанной с белками) фракции препарата и увеличением поступления хинидина в печень. При тяжелой печеночной или сердечной недостаточности внепочечный клиренс хинидина снижается примерно на 50%, что обуславливает необходимость снижения его дозы, однако при более легких нарушениях функции этих органов коррекции дозы, как правило, не требуется. Дозу пропафенона больным циррозом печени рекомендуется снижать на 80%.

Особое внимание у лиц пожилого возраста следует уделять риску клинически значимых лекарственных взаимодействий ААП. В частности, хинидин способен вступать в фармакокинетические взаимодействия более чем с двадцатью лекарственными средствами.

Эффективность, безопасность и фармакокинетика ААП в педиатрии изучены недостаточно. Консенсусные рекомендации по дозированию ААП I класса **детям** представлены в табл. 4.11.

В период **беременности** аритмии встречаются относительно часто и главным образом проявляются наджелудочковыми и желудочковыми экстрасистолами. У женщин с наджелудочковой тахикардией или фибрилляцией предсердий в анамнезе эти нарушения ритма при беременности встречаются почти в 50% наблюдений. Если аритмия протекает бессимптомно или с незначительными клиническими симптомами, то фармакотерапия не требуется, правда, при выраженной симптоматике или высоком риске развития нежелательных последствий необходимо назначение ААП.

Таблица 4.11

Консенсусные рекомендации по дозированию ААП I класса критически больным детям (Moffett B.S. et al., 2016, с изм.)

Препарат	Доза	Побочные эффекты	Примечание
Прокаи- намид	Внутривенно: нагрузоч- ная доза 3–6 мг/кг; макс. доза 100 мг (общая доза 15 мг/кг). Внутривенно капельно: 20–80 мкг/кг/мин	Гипотония, проаритмиче- ский эффект	Определение концен- трации прокаинамида и N-ацетилпрокаинамида позволяет оптимизиро- вать терапию
Хинидин	Внутрь: 30 мг/кг/сут или 900 мг/м ² /сут (за 5 прие- мов в день). Диапазон доз: 15–60 мг/кг/сут, разде- ленные на 4–5 приемов в день. Внутривенно: 2–10 мг/кг каждые 3–6 ч при необ- ходимости	Гипотония (особенно при исполь- зовании ле- карственной формы для внутривенно- го введения)	Определение concentra- ции препарата в крови обычно не проводится. Используются две соли препарата – сульфат и глюконат. Внутривенно обычно не рекомендуется из-за возможного развития ги- потонии
Лидокаин	Внутривенно: струйно 1 мг/кг. Внутривенно капельно: 20–50 мкг/кг/мин	Гипотония, ощущение онемения	—
Флекаи- нид	Внутрь: начальная доза 1–3 или 50–100 мг/м ² /сут, разделенная на три прие- ма. Максимально 8 или 200 мг/м ² /сут	Возможно развитие проаритми- ческого эф- фекта у детей с врожденным заболеванием сердца	С осторожностью следу- ет использовать у детей с врожденным заболева- нием сердца; при кормле- нии грудью всасывание препарата снижается; определение concentra- ции препарата позволяет оптимизировать терапию
Пропафе- нон	Внутрь: 200–300 мг/м ² / сут (макс. 600 мг/м ² /сут), разделенная на три или четыре приема в день	Брадикардия, проаритмиче- ский эффект	—

В период беременности следует использовать минимально эффективные дозы ААП и регулярно контролировать состояние матери, в том числе с помощью ЭКГ и лабораторных исследований. В связи с недостаточностью данных о применении ААП у беременных женщин большинство из них относятся по классификации FDA к категории безопасности C (табл. 4.12).

Таблица 4.12

Безопасность ААП I класса в период беременности

ААП	Категория безопасности FDA	ААП	Категория безопасности FDA
Хинидин	C	Лидокаин	B
Прокаинамид	C	Флекаинид	C
Дизопирамид	C	Пропафенон	C

Антиаритмические препараты, хорошо проникающие через плацентарный барьер, например хинидин или флекаинид, можно применять для лечения нарушений ритма не только у беременной, но и у плода. Хинидин не оказывает тератогенного эффекта, однако при его применении описаны факты преждевременных родов, тромбоцитопении, ототоксичности, связанной с поражением VIII пары черепно-мозговых нервов. Возможно развитие наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма у плода. Для профилактики проаритмогенного действия следует мониторировать уровень препарата в крови у матери.

Прокаинамид и его активный метаболит N-ацетилпрокаинамид проходят через плацентарный барьер, но не вызывают тератогенного эффекта. При назначении прокаинамида во время беременности существует потенциальный риск развития артериальной гипотензии у матери, что может привести к развитию маточно-плацентарной недостаточности. Учитывая возможное развитие волчаночноподобного синдрома, прокаинамид не следует применять у беременных длительно.

Дизопирамид частично проникает через плаценту, его уровень в пуповинной крови составляет 39% от такового в сыворотке крови матери. С учетом выраженных антихолинергических свойств и способности индуцировать преждевременные роды применение дизопирамида у беременных следует избегать.

Лидокаин относится к числу наиболее хорошо изученных ААП во время беременности, в том числе в качестве местного анестетика. Он легко проникает через плацентарный барьер и метаболизируется плодом, не вызывая каких-либо нарушений (категория безопасности B). Учитывая хорошую изученность и благоприятный профиль безопасности, лидокаин рассматри-

вается в качестве рациональной опции для внутривенного введения беременным с желудочковыми аритмиями, но для профилактики его токсических эффектов нужно мониторировать сывороточные концентрации препарата. Данные о применении мексилетина в период беременности крайне ограничены.

Флекаинид характеризуется высокой степенью проникновения через плаценту (86%). Он хорошо переносится и не вызывает серьезных осложнений у матери или плода. Концентрации препарата в крови у матери могут значительно повышаться на поздних сроках беременности и требуют мониторинга.

Степень проникновения пропафенона через плацентарный барьер — 14–30%, его активного метаболита — 30–50%. Опыт применения пропафенона во время беременности существенно ниже, чем флекаинида, поэтому по возможности предпочтение следует отдавать последнему.

4.2.2. ААП II класса

II класс АПП включает в себя β -адреноблокаторы — препараты, механизм действия которых связан со снижением влияния на сердце симпатического отдела нервной системы. β -адреноблокаторы угнетают хронотропный, инотропный и вазоконстрикторный эффекты катехоламинов — адреналина и норадреналина. Наряду с сердечными аритмиями, препараты этой группы широко применяют и при других сердечно-сосудистых заболеваниях, включая ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию и сердечную недостаточность (см. соответствующие главы).

β -адреноблокаторы обладают умеренной антиаритмической активностью при желудочковых и суправентрикулярных аритмиях, вместе с тем не оказывают проаритмогенного действия (не индуцируют развитие желудочковых тахиаритмий, но возможны брадиаритмии) и считаются единственным классом АПП, для которого доказана способность улучшать прогноз при желудочковых аритмиях у лиц с тяжелыми поражениями миокарда (ИБС, ХСН и др.) и без них. В связи со способностью предотвращать внезапную смерть в руководстве Европейского общества кардиологии (ESC) по ведению пациентов с желудочковыми аритмиями назначение β -адреноблокаторов рекомендуют при

отсутствии противопоказаний всем больным, перенесшим инфаркт миокарда.

Все β -адреноблокаторы при применении в качестве ААП имеют ряд общих свойств, в том числе механизм действия (блокада β_1 -рецепторов сердца), способность замедлять спонтанную диастолическую деполяризацию и увеличивать эффективный рефрактерный период в синоатриальном и атриовентрикулярном узлах, угнетать автоматизм и проведение. Тем не менее в целом β -адреноблокаторы — достаточно гетерогенный класс ЛС. Препараты этого класса существенно различаются по фармакодинамическим и фармакокинетическим свойствам (см. гл. 1).

Рекомендуемые режимы применения β -адреноблокаторов в качестве антиаритмических средств представлены в табл. 4.13.

Таблица 4.13
Рекомендуемые режимы применения (Оковитый, 2009, с изм.)

Препарат	Путь введения	Начальная доза	Поддерживающая доза
Про- прано- лол	Пер- орально	40–240 мг/сут (в 2 приема)	Коррекция дозы до достиже- ния целевой ЧСС
	Перораль- но (про- лонгиро- ванные формы)	80–160 мг 1 р./сут	Максимальная эффектив- ная доза 240 мг/сут (в 2–3 приема)
	Внутри- венно	0,5–1,0 мг (0,5–1 мл) медленно через каждые 5 мин. До дости- жения эффекта (максимальная нагрузочная доза 0,2 мг/кг). Через 1–2 ч переход на прием внутрь по 40–80 мг через 4–6 ч в течение 24 ч	Перорально 80–240 мг/сут (в 2–3 приема)
Мето- проло- ла тар- трат	Пер- орально	50–100 мг 2 раза в сутки	50–100 мг 2 р./сут
	Внутри- венно	5 мг за 1–2 мин, затем каждые 5 мин по 5 мг до общей дозы 15 мг. Через 15 мин после последней дозы — переход на прием внутрь 25–50 мг каж- дые 6 ч в течение 48 ч	100 мг 2 р./сут

Продолжение ↗

Окончание табл. 4.13

Препарат	Путь введения	Начальная доза	Поддерживающая доза
Метопролола сукцинат	Перорально	100–200 мг 1 р./сут. У больных тяжелой ХСН и стойкой тахикардией терапию начинают с малых доз (12,5 мг 1 р./сут) с постепенным увеличением	100–200 мг 1 р./сут
Атенолол	Перорально	50–200 мг 1 р./сут	50–200 мг 1 р./сут
	Внутривенно	5 мг за 1–2 мин, затем через 5 мин еще 5 мг	Через 1–2 ч после последней дозы — переход на пероральный прием в дозе 50–100 мг, затем 50–200 мг 1 р./сут
Эсмолол	Внутривенно	Препарат в концентрации 10 мг/мл, готовый или предварительно приготовленный (20 мл 25% р-ра добавить к 480 мл 0,9% р-ра натрия хлорида), вводят в дозе 5 мг на 10 кг массы (3–5 мл) в течение 1 мин	Затем в течение 4 мин вводят поддерживающую дозу: 0,5 мг на 10 кг/мин (0,3–0,5 мл/мин). При достижении эффекта ее сохраняют, а при отсутствии — увеличивают последовательно на 0,5 мг на 10 кг/мин

Изменения фармакокинетики β -адреноблокаторов и рекомендации по их применению у **пожилых пациентов и пациентов с нарушениями функции печени и почек** представлены в табл. 4.14. Пожилым пациентам стартовую дозу β -адреноблокаторов (за исключением эсмолола) рекомендуется снижать на 50%, а затем постепенно титровать ее до получения терапевтического ответа.

Пожилые пациенты более уязвимы в отношении брадикардии и нарушений атриовентрикулярной проводимости, чем лица среднего возраста. Клинически эти нарушения могут проявляться головокружением и падениями, что ассоциируется с риском серьезных травм. Пожилой возраст также предрасполагает к формированию синдрома слабости синусового узла, риск которого может повышаться под влиянием β -адреноблокаторов. Применение β -адреноблокаторов у пожилых пациентов могут ограничивать их неблагоприятные метаболические эффекты, в том числе снижение чувствительности к инсулину и повышение в среднем на 33% по сравнению с плацебо частоты возникновения новых

Изменения фармакокинетики антиаритмических препаратов II класса у пожилых пациентов при нарушении функции печени и почек (Deneer V.H., van Hemel N.M., 2011; Fleg J.L. et al., 2011; Frishman W.H., Aronow W.S., 2012; Kubesova H.M. et al., 2013; Ehrlich C., Tsu L.V., 2015)

Препарат	T _{1/2}	Vd	Cl	Путь выведения	Комментарии
Неселективные β-адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности					
Надолол	нс	—	—	Почечный	С осторожностью применять при хронической почечной недостаточности. Рекомендуемые режимы применения: при клиренсе креатинина > 50 мл/мин вводить с интервалом 24 ч, 31–50 мл/мин — с интервалом 24–36 ч, 10–30 мл/мин — с интервалом 24–48 ч, < 10 мл/мин — с интервалом 40–60 ч
Пропранолол	↑	нс	↓	Печеночный	С осторожностью применять у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью. У пациентов с циррозом печени после однократного внутривенного введения дозы 10 мг T _{1/2} увеличивался до 7,2 ч (по сравнению с 2,9 ч в контрольной группе)
Селективные β ₁ -адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности					
Атенолол	↑	нс	↓	Почечный	Уровень концентраций в крови у пожилых выше, чем у молодых, общий клиренс составляет примерно 50% от такового у молодых. При клиренсе креатинина выше 35 мл/мин существенной кумуляции препарата не наблюдается. При клиренсе креатинина от 15 до 35 мл/мин максимальная суточная доза — 50 мг, < 15 мл/мин — 25 мг
Бисопролол	—	—	—	Печеночный (50%)/почечный (50%)	Снижения дозы у гериатрических пациентов не требуется. При тяжелой почечной и печеночной недостаточности уровень препарата в плазме повышается не более чем в 2 раза. Максимальная доза у этих пациентов не должна превышать 10 мг/сут. Коррекции дозы при легкой и средней тяжести форм не требуется

Препарат	$T_{1/2}$	Vd	Cl	Путь выведения	Комментарии
Эсмолол	—	—	—	Эстеразы эритроцитов	Коррекции дозы у пожилых, в том числе с печеночной недостаточностью, не требуется. Не требуется коррекции дозы пациентам с почечной недостаточностью, получающим препарат в дозе до 150 мкг/кг не более 4 ч. Данных о переносимости препарата у больных с почечной недостаточностью при применении в более высоких дозах или на протяжении более длительного времени нет
<i>Селективные β_1-адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью</i>					
Метопролол	нс	нс	нс	Печеночный (> 95%)	Концентрации препарата у гериатрических пациентов немного (клинически незначимо) выше, чем у молодых. $T_{1/2}$ может увеличиваться при печеночной недостаточности. Пожилым пациентам и пациентам с печеночной недостаточностью лечение рекомендуется начинать с низких доз с последующим их постепенным повышением на основании клинического ответа. Пациентам с циррозом печени дозу препарата следует снижать на 64%. Коррекции дозы при почечной недостаточности не требуется
Ацебутолол	↑	↓	—	Печеночный (30–40%)/билиарный (50%)	Биодоступность ацебутолола и его активного метаболита у пожилых пациентов может удваиваться, поэтому может потребоваться снижение поддерживающих доз. Поскольку активный метаболит препарата выделяется почками, снижение дозы на 50% рекомендуется пациентам с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин и на 75% — с клиренсом креатинина менее 25 мл/мин
<i>Неселективные β-адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью</i>					
Пиндолол	—	—	—	Печеночный/почечный	У гериатрических пациентов $T_{1/2}$ — 7–15 ч (в норме 3–4 ч), у пациентов с циррозом печени — 2,5–30 ч, с почечной недостаточностью — 3–11,5 ч. При нарушении функции печени концентрации препарата в плазме могут существенно повышаться, поэтому дозу следует корректировать

Препарат	$T_{1/2}$	Vd	Cl	Путь выведения	Комментарии
					Нарушение функции почек оказывает минимальное влияние на клиренс препарата. При клиренсе креатинина ниже 20 мл/мин с мочой в неизмененном виде выделяется менее 15% введенной дозы
Карведилол	—	—	—	Печеночный	У пожилых пациентов плазменные уровни карведилола в среднем на 50% выше, чем у молодых. У больных с циррозом печени плазменные уровни карведилола повышаются в 4–7 раз. Препарат противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности. Коррекция дозы пациентам с почечной недостаточностью не требуется

Примечание: $T_{1/2}$ — период полувыведения, Vd — объем распределения, Cl — клиренс креатинина, «—» — отсутствие данных, нс — несущественно.

случаев сахарного диабета. Согласно критериям START/STOPP (критерии рациональности лекарственных назначений пожилым пациентам, разработанные европейскими экспертами), β -адреноблокаторы не показаны пожилым больным сахарным диабетом 2-го типа с частыми (> 1 в месяц) эпизодами гипогликемии из-за риска маскировки гипогликемических симптомов.

У пожилых пациентов с коморбидностью следует принимать во внимание потенциальные последствия **лекарственных взаимодействий** β -адреноблокаторов. Риск фармакокинетических взаимодействий наиболее высок для препаратов, подвергающихся интенсивному метаболизму в печени (табл. 4.15). Основной изофермент, принимающий участие в их метаболизме, — CYP2D6, поэтому β -адреноблокаторы вступают в конкурентные взаимоотношения с препаратами, также биотрансформирующимися с участием того же изофермента, — другими ААП (амиодарон, пропафенон, энкаинид, флекаинид), трициклическими антидепрессантами (например, амитриптилин), селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (флуоксетин, пароксетин, сертралин), антипсихотиками (рисперидон, галоперидол), циметидином, ингибиторами протеаз, кодеином и др. При этом следует учитывать, что активность изофермента CYP2D6 подвержена генетическому полиморфизму, а все население в зависимости от этого показателя делится на медленных, быстрых и ультрабыстрых метаболитаторов. Кроме того, активность изоферментов цитохрома P450 может изменяться при заболеваниях печени, в частности при циррозе. В результате разница в концентрациях одного и того же β -адреноблокатора, например метопролола, у разных пациентов может отличаться до 6 раз. Предполагают, что такие колебания концентраций могут оказывать клинически значимое влияние на эффективность и переносимость терапии, особенно у «хрупких» пожилых пациентов. Дозу метопролола пожилым рекомендуется снижать в среднем на 40% по сравнению с более молодыми, а медленным метаболитаторам — на 50% и более.

Есть данные, что эффект бисопролола, подвергающегося лишь частичному метаболизму, мало зависит от генотипа CYP2D6. Кроме того, преимуществом бисопролола перед другими β -адреноблокаторами является его двойной путь выведения,

в связи с чем коррекция его дозы требуется только при тяжелой степени почечной или печеночной недостаточности.

Таблица 4.15

Метаболизм наиболее широко применяемых β -адреноблокаторов

β -адреноблокаторы, подвергающиеся интенсивному метаболизму	β -адреноблокаторы, подвергающиеся частичному метаболизму	β -адреноблокаторы, не подвергающиеся существенному метаболизму
Пропранолол, метопролол, карведилол, небиволол, эсмолол	Бисопролол	Атенолол, целипролол, соталол

Консенсусные рекомендации по дозированию β -адреноблокаторов у критически больных **детей** с аритмиями представлены в табл. 4.16.

Применение β -адреноблокаторов в период **беременности** возможно, когда польза для матери превышает риск для плода. В целом β -адреноблокаторы представляются достаточно безопасными у беременных, правда, сведения об эффективности и безопасности получены в основном в исследованиях (в том числе рандомизированных контролируемых) при их применении в качестве антигипертензивных средств. Тератогенные эффекты при лечении препаратами этой группы практически не описаны, хотя опыт их применения в I триместре беременности ограничен. Единственный препарат, для которого при анализе Венгерской базы данных врожденных аномалий была заподозрена причинно-следственная связь с повышенной частотой расщелин нёба, — окспренолол, тем не менее эти данные не подтверждаются результатами других исследований.

Аntenатальное применение β -адреноблокаторов в ряде исследований ассоциировалось с замедлением внутриутробного роста и низкой массой тела при рождении. По результатам метаанализа, атенолол оказался единственным из 18 антигипертензивных препаратов, для которого снижение массы тела новорожденных не могло быть объяснено только гипотензивным эффектом (von Dadelszen P. et al., 2000). Негативный эффект на массу тела был наиболее выражен, когда лечение препаратом начиналось в I или в начале II триместра и/или продолжалось

Таблица 4.16

Консенсусные рекомендации по дозированию β-адреноблокаторов у критически больных детей с аритмиями (Moffett B.S. et al., 2016, с изм.)

Препарат	Доза	Побочные эффекты	Примечание
Пропранолол	Внутрь: новорожденные — 0,25 мг/кг каждые 6 ч (макс. 5 мг/кг/сут).	Брадикардия, гипотония, гипогликемия	—
	Внутрь: младенцы и дети — 0,5–1,0 мг/кг/сут каждые 6–8 ч (макс. 60 мг/сут)		
Метопролол	Внутрь: дети 1–17 лет — 1–2 мг/кг/сут, разделенные на 2 приема в день (макс. 6 мг/кг/сут или 200 мг/сут)		
Атенолол	Внутрь: 0,5–1 мг/кг/сут, однократно или за 2 приема в день (макс. 2 мг/кг/сут или 100 мг/сут)		
Эсмолол	Внутривенно струйно — 100–500 мкг/кг.	Брадикардия, гипотония, желудочковая тахикардия типа <i>torsades de pointes</i> (TdP)	Доза для младенцев < 2 лет не установлена; необходимо мониторировать ЭКГ для выявления удлинения интервала QT, у девочек риск развития TdP выше, чем у мальчиков
	Внутривенно капельно — 300–1000 мкг/кг/мин		
Соталол	Внутрь: дети ≤ 2 года — 30 мг/м ² каждые 8 ч, доза скорректирована по номограмме возраста, или 2 мг/кг/сут каждые 8 ч, или 80–200 мг/м ² /сут каждые 8 ч.		
	Внутрь: дети > 2 лет: 80–200 мг/м ² каждые 8 ч		

достаточно длительно. Учитывая неблагоприятные последствия низкой массы тела для последующего развития ребенка, назначения атенолола беременным рекомендуется избегать.

При применении β -адреноблокаторов во время беременности описаны редкие факты брадикардии, гипотензии, гипогликемии, угнетения дыхания, желтухи и желудочно-кишечных расстройств у плода/новорожденного.

Большинство β -адреноблокаторов по классификации FDA безопасности во время беременности были отнесены к категории С. Исключение составляют атенолол (категория D) и пиндолол (категория B). Пиндолол проникает через плаценту, однако его концентрации в пуповинной крови значительно ниже, чем в крови матери, а период полувыведения из сыворотки крови плода короче (1,6 против 2,2 ч). При применении в дозе 10 мг у беременных женщин с гипертензией пиндолол вызывал значительное снижение АД у матери, не влияя при этом на ЧСС у матери и плода, резистентность утероплацентарных сосудов и утероплацентарный кровоток (Lunell N.O. et al., 1984).

Поскольку β -адреноблокаторы, особенно некардиоселективные, потенциально способны повышать тонус миометрия, а также способствовать развитию у новорожденного брадикардии, гипотензии, гипогликемии и угнетения дыхания, их рекомендуют отменять за 48–72 ч до предполагаемых родов. Если же это невозможно, нужно тщательно наблюдать за состоянием новорожденного в течение 48–72 ч после родов.

4.2.3. ААП III класса

ААП III класса блокируют калиевые каналы, что приводит к увеличению длительности потенциала действия и рефрактерного периода. Некоторые препараты этого класса способны блокировать и другие каналы, проявляя фармакологические эффекты ААП других классов. Большинство ААП III класса эффективны как при наджелудочковых, так и при желудочковых тахиаритмиях.

Амиодарон. Наиболее широкое применение среди препаратов III класса получил амиодарон, частота назначений которого достигает почти четверти от общего числа назначений ААП.

Амиодарон обладает свойствами всех четырех классов ААП, вместе с тем его основное действие связано с блокадой калиевых каналов, что приводит к увеличению рефрактерности миокарда и проводящей системы, включая дополнительные пути проведения. Кроме того, он блокирует натриевые и кальциевые каналы и обладает антиадренергическими свойствами. Антиадренергический механизм действия амиодарона отличается от такового β -адреноблокаторов: он не только ингибирует β -адренорецепторы, но и угнетает образование аденилатциклазы, что способствует уменьшению количества β -адренорецепторов. В связи с этим амиодарон не вступает в конкурентные взаимоотношения с β -адреноблокаторами и при совместном назначении усиливает действие последних. По-видимому, важную роль в антиаритмическом действии амиодарона играет и его способность тормозить синтез тироксина в щитовидной железе, а также превращение тироксина (T_4) в трийодтиронин. Последнее обусловлено структурным сходством амиодарона с T_4 и значительным содержанием йода в молекуле препарата (75 мг йода/200 мг амиодарона — 37,5%). Предполагают, что антиаритмическое действие амиодарона может быть результатом гипотиреоза на тканевом уровне.

Амиодарон угнетает автоматизм синусового узла и вызывает снижение ЧСС. Кроме того, он увеличивает рефрактерность атриовентрикулярного узла, предсердий и желудочков, замедляет проведение импульсов во всех отделах проводящей системы сердца, включая дополнительные пути проведения.

При внутривенном введении наиболее быстро проявляется β -адреноблокирующее действие препарата, приводящее к угнетению проведения в атриовентрикулярном узле и снижению АД. При приеме внутрь антиаритмический эффект, обусловленный блокадой калиевых каналов, развивается медленно. Максимальный эффект на синусовый и атриовентрикулярный узлы наблюдается примерно через 2 недели после перорального приема амиодарона, рефрактерность в желудочках достигает максимума в среднем к 10-й неделе терапии.

Наряду с антиаритмическим действием, амиодарон оказывает выраженный антиангинальный эффект, обусловленный как расширением коронарных артерий, так и уменьшением потреб-

ности миокарда в кислороде. Кроме того, он несколько снижает периферическое сосудистое сопротивление, мало влияя на уровень артериального давления.

К достоинствам амиодарона относятся эффективность при широком спектре желудочковых и суправентрикулярных тахикардий, низкий проаритмогенный потенциал и отсутствие ощутимого отрицательного инотропного эффекта у пациентов с застойной сердечной недостаточностью. Основные показания к применению амиодарона — купирование и профилактика угрожающих жизни тахикардий. Применение амиодарона не ассоциируется с повышенной смертностью, в том числе у пациентов с выраженными структурными изменениями сердца, в связи с чем он рассматривается в качестве препарата первого ряда для купирования и профилактики желудочковых аритмий у пациентов с тяжелыми заболеваниями сердца. Возможно, препарат даже может предотвращать внезапную сердечную смерть. Согласно заключению метаанализа 24 рандомизированных и псевдорандомизированных исследований ($n = 9997$), есть доказательства низкого-умеренного качества, подтверждающие способность амиодарона предотвращать внезапную сердечную смерть, а также снижать смертность от всех причин, в частности сердечно-сосудистых (Claro J.C. et al., 2015).

Фармакокинетика амиодарона, несмотря на его длительное применение в медицинской практике, до конца не изучена, имеет сложный характер и подвержена существенным межиндивидуальным колебаниям, что связывают с его крайне высокой липофильностью и большим объемом распределения. Биодоступность амиодарона после приема внутрь — 24–68%. Значительная часть препарата связывается с белками и липидами. Это определяет большой объем распределения амиодарона и его накопление в начале лечения практически во всех тканях, особенно в жировой (объем распределения зависит от содержания жировой ткани).

Распределение амиодарона описывают 3-комpartmentной моделью. *Первый (центральный) компартмент* представлен внутрисосудистым пространством, которое при агрессивном режиме дозирования можно заполнить в течение суток. *Второй (периферический компартмент)* — это большинство органов.

Периферический компартмент играет важную роль в поддержании антиаритмического эффекта амиодарона. Для его начального заполнения при обычных нагрузочных дозах препарата необходимо 5–7 дней. *Третий (глубокий) компартмент* представлен жировой тканью, насыщение которой необходимо для достижения стабильного эффекта амиодарона, что требует нескольких недель-месяцев. Для насыщения всех мест связывания в организме нужно около 15 г препарата, поэтому его терапевтический эффект развивается медленно: начало эффекта — от 2–3 дней до 2–3 месяцев. Стабильные концентрации амиодарона в крови в зависимости от индивидуальных особенностей пациента создаются через один или несколько месяцев. Даже при внутривенном введении препарата антиаритмический эффект достигает максимума лишь через несколько часов. Высокие стартовые дозы (800–1200 мг/сут в 2–3 приема) позволяют ускорить наступление терапевтического эффекта, правда, возможны рецидивы аритмии в течение первых недель после начала терапии.

В клиренсе амиодарона определенную роль играет дейодирование, тем не менее в основном препарат метаболизируется в печени с образованием активного метаболита — дезэтиламиодарона, который по антиаритмической активности не уступает амиодарону. Выведение амиодарона из организма начинается спустя несколько дней после начала терапии. Относительно быстрое снижение концентраций амиодарона в плазме крови после внутривенного введения не отражает истинного периода полувыведения, так как препарат поступает в ткани. Амиодарон экскретируется прежде всего с желчью и калом. Период полувыведения амиодарона и дезэтиламиодарона подвержен значительным межиндивидуальным колебаниям, составляя в среднем 58 дней (от 15 до 142 дней) и 36 дней (от 14 до 75 дней) соответственно. Выведение амиодарона после перорального приема осуществляется в две фазы: в начальный период $T_{1/2}$ равен 4–21 ч, во второй фазе — 25–110 дней, после продолжительного перорального приема $T_{1/2}$ — в среднем 40 дней. При отсутствии нагрузочной дозы стабильные концентрации в плазме при постоянном приеме внутрь достигаются между 130-м и 535-м днями (в среднем 265 дней).

После прекращения приема амиодарона его содержание в плазме крови снижается наполовину в течение 3–10 дней, а затем длительно поддерживается на этом уровне за счет поступления препарата из жировых депо. Фармакологическое действие после отмены продолжается несколько недель.

Уровень концентраций препарата и его активного метаболита в крови колеблется у разных больных, поэтому подбор доз должен быть индивидуальным. Для длительной терапии суправентрикулярных и желудочковых аритмий амиодарон обычно применяют в дозах от 200 до 400 мг/сут, но у некоторых он эффективен в суточной дозе 100 мг. С учетом особенностей фармакокинетики амиодарона в первые недели лечения его назначают в более высоких дозах в целях насыщения («амиодаронизации»). При суправентрикулярных аритмиях насыщающая доза, как правило, составляет 600–800 мг/сут (при необходимости быстрого насыщения она может быть увеличена до 1000–1200 мг/сут). При достижении антиаритмического эффекта дозу постепенно снижают до поддерживающей (сначала на 200 мг, затем по 100 мг в 2 недели). Для лечения желудочковых тахиаритмий зарубежные авторы рекомендуют насыщающую дозу 1200–1800 мг/сут в течение 1–2 недель, затем 800 мг/сут в течение 2–4 недель, 600 мг/сут в течение месяца и после этого по 200–400 мг. Вместе с тем при таких режимах терапии следует помнить, что концентрации амиодарона в плазме крови $> 2,5$ мг/л ассоциируются с повышенным риском токсичности. Внутривенно препарат вводится в начальной дозе 5 мг/кг в виде быстрой инфузии в течение 15–30 мин, затем по 10–20 мг/кг/сут (в среднем от 600–800 до 1200 мг/сут) в 250 мл раствора глюкозы в течение нескольких дней.

Амиодарон и его метаболит проникают через ГЭБ и плаценту (10–50%), секретируются с грудным молоком (25% дозы, полученной матерью).

Кардиальные нежелательные реакции амиодарона включают выраженную синусовую брадикардию, синоатриальную или АВ-блокаду. Развитие брадикардии и гипотензии часто наблюдается при назначении амиодарона для профилактики послеоперационной мерцательной аритмии. Согласно результатам метаанализа, риск этих осложнений повышается при внутривенном

введении препарата, начале профилактики в послеоперационном периоде и применении доз выше 1 г/сут. В целом брадикардия, требующая отмены амиодарона или перерыва в лечении, по данным метаанализа двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, составляет в течение года 2,4% по сравнению с 0,8% в группе плацебо (Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators, 1997). При развитии АВ-блокады амиодарон следует отменить. При острой необходимости продолжения лечения амиодароном нужно обеспечить постоянный водитель ритма.

Наряду с β -адреноблокаторами, амиодарон обладает наименьшим аритмогенным эффектом среди всех ААП. Удлинение интервала QT на ЭКГ — признак терапевтического эффекта амиодарона, так как его основной электрофизиологический механизм — удлинение реполяризации сердечного потенциала действия, но по непонятным причинам аритмия *torsades de pointes* при его применении наблюдается гораздо реже, чем при лечении другими препаратами, удлиняющими интервал QT . В семи плацебо-контролируемых исследованиях препарата проаритмических событий не зарегистрировано. В неконтролируемых исследованиях с общим числом участников 2878 проаритмические события развивались у 2%, в том числе у 0,7% — желудочковая тахикардия типа пируэт (Patel A. et al., 2006). В большинстве своем *torsades de pointes* развивается у пациентов со значительным исходным удлинением QT , причем часто саморазрешается при отмене препарата и/или ускорении сердечного ритма. Возможно, это обусловлено влиянием амиодарона на кальциевые каналы. В экспериментах на животных показано, что все вещества, снижающие внутриклеточную концентрацию кальция, способствуют снижению частоты *torsades de pointes*. Тем не менее пациентам, у которых этот вид аритмии наблюдался от других ЛС, удлиняющих QT , амиодарон можно назначать только при полном отсутствии альтернатив. Частота аритмогенных эффектов от низких доз амиодарона колеблется, по данным разных авторов, от менее 1 до 5%. Описаны лишь единичные случаи ухудшения течения аритмии на фоне лечения амиодароном. Как правило, это наблюдалось у пациентов с гипокалиемией или одновременно принимавших ААП других групп, чаще класса IA.

Ни в одном исследовании у пациентов с аритмией не было выявлено повышения смертности под влиянием амиодарона.

Амиодарон хорошо переносится лицами с сердечной недостаточностью. В исследовании, включавшем 516 пациентов с СН, амиодарон приводил к снижению частоты госпитализации по поводу застойной СН и улучшению функционального класса СН (Strickberger S.A. et al., 2003). В плацебо-контролируемом исследовании CHF-STAT (674 больных СН) лечение амиодароном сопровождалось значительным повышением фракции выброса левого желудочка (Singh S.N. et al., 1995). Крайне редко угнетение сократимости миокарда у пациентов с дисфункцией левого желудочка может наблюдаться при внутривенном введении амиодарона.

К числу распространенных *некардиальных побочных эффектов* амиодарона относятся тошнота и рвота. Они обычно возникают на ранних стадиях лечения, чаще при применении насыщающих доз. Другие побочные эффекты препарата, напротив, чаще наблюдаются при длительном лечении. Наиболее распространенные среди них — запор, анорексия, нарушение вкуса, доброкачественные микроотложения в роговице и серо-голубая пигментация кожи (4–9%), которая развивается медленно, но в большинстве своем имеет необратимый характер. Пигментные отложения в эпителии роговицы изредка могут приводить к незначительным нарушениям зрения.

Многие некардиальные побочные эффекты обусловлены наличием в структуре амиодарона йода. К нежелательным реакциям, вызывающим особую озабоченность, относятся нарушения функции щитовидной железы, хронический гепатит и легочная токсичность.

При лечении амиодароном возможно развитие как гипер-, так и гипотиреоза. Гипертиреоз чаще развивается в йододефицитных регионах, тогда как гипотиреоз — в районах с достаточным содержанием йода. При применении в дозе 300 мг/сут амиодарон, как правило, не угнетает функцию щитовидной железы, так как здесь наблюдается компенсаторное повышение синтеза гормонов (феномен Wolff–Chaikoff), что способствует адаптации организма к избытку йода. При использовании

данной дозы на протяжении 6 недель экскреция йода с мочой увеличивается в 40 раз.

Амиодарониндуцированный тиреотоксикоз (АИТ) может развиваться как на фоне уже существующей патологии щитовидной железы (I тип АИТ), так и у лиц с интактной щитовидной железой (II тип АИТ). При появлении признаков тиреотоксичности амиодарон рекомендуется отменить, правда, иногда допустимо продолжать лечение с одновременной терапией, направленной на нормализацию функции щитовидной железы. В частности, гипотиреоз во многом хорошо корригируется заместительной терапией гормонами щитовидной железы, в том числе на фоне продолжающегося лечения амиодароном. При II типе АИТ, в основе которого лежит деструктивный тиреоидит, часто эффективны глюкокортикоиды.

Легочная токсичность может протекать в острой форме, отвечающей на лечение стероидами, но чаще манифестирует хроническим фиброзом. На сегодняшний день нет доказательств того, что легочные осложнения развиваются чаще у лиц с хроническими заболеваниями легких, поэтому наличие последних не служит абсолютным противопоказанием к назначению амиодарона. При подозрении на токсическое поражение легких препарат необходимо отменить.

Гепатотоксичность амиодарона редко проявляется клиническими симптомами. При повышении уровня печеночных трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы амиодарон надо отменить, так как у этих пациентов существенно повышается риск рецидива угрожающих жизни аритмий.

При длительном лечении амиодароном в относительно высоких дозах могут возникать неврологические нарушения, среди которых наиболее распространены периферические сенсорные и/или моторные нейропатии. Амиодарон может вызывать нейропатию и неврит зрительного нерва, сопровождающиеся нарушениями зрения и иногда приводящие к полной слепоте. Врачам следует соблюдать бдительность в отношении первых признаков нейропатий, поскольку они могут иметь необратимый характер. При длительном применении амиодарон может вызывать суще-

ственное повышение уровня триглицеридов и общего холестерина.

У многих пациентов в период лечения амиодароном повышается чувствительность к солнечным лучам, причем не к ультрафиолетовому, а к видимому спектру, поэтому профилактическое применение лосьонов против ультрафиолетовых лучей может оказаться неэффективным. При активном расспросе у 10–20% больных выявляются нарушения сна, сопровождающиеся яркими сновидениями. В большинстве своем сон нормализуется со временем или при уменьшении дозы препарата.

Согласно результатам большого систематического обзора, микроотложения в эпителии роговицы встречаются с частотой $> 90\%$, нейропатия/неврит зрительного нерва — $\leq 1\text{--}2\%$, фотосенсибилизация — $25\text{--}75\%$, гипотиреоз — 6% , гипертиреоз — $0,9\text{--}2\%$, легочная токсичность — $1\text{--}17\%$, периферическая нейропатия — $0,3\%$ в год, повышение уровня печеночных ферментов — $15\text{--}30\%$; гепатит и цирроз — $< 3\text{--}0,6\%$ в год соответственно (Vassallo P. et al., 2007).

Частота отмены амиодарона вследствие НР в РКИ составляла около 10% . Риск развития большинства НР повышается при длительном лечении и применении в высоких дозах. Через 5 лет лечения частота НР возрастает до 90% .

Побочные эффекты амиодарона в значительной степени носят дозозависимый характер и при раннем выявлении поддаются коррекции. Их частота существенно снижается при использовании доз < 200 мг/сут. Подбор минимальной эффективной дозы — один из наиболее важных элементов правильного использования амиодарона. Соотношение польза/риск амиодарона можно ощутимо улучшить при правильном обследовании пациентов, индивидуальном подборе доз и мониторинге лечения. Перед назначением препарата необходимо определить уровни T_4 , тиреотропного гормона (ТТГ) и печеночных ферментов, выполнить УЗИ щитовидной железы и рентгенографию органов грудной клетки, оценить ЭКГ для исключения удлинения интервала QT, брадикардии и признаков гипокалиемии, определить уровень калия в сыворотке крови. Эти показатели требуют мониторинга и в процессе лечения (табл. 4.17).

Таблица 4.17

Рекомендации по мониторингу в период лечения амиодароном (Siddoway L.A., 2003)

Исследования	Периодичность проведения
Определение уровня ферментов печени (АЛТ и АСТ)	Перед началом лечения и каждые 6 месяцев
Определение функции щитовидной железы (ТТГ и Т ₄)	Перед началом лечения и каждые 6 месяцев
Рентгенография грудной клетки	Перед началом лечения и каждые 12 месяцев
Функциональные легочные тесты, включая определение диффузионной способности легких с помощью окиси углерода	Перед началом лечения, при развитии симптомов или выявлении поражений на рентгенограмме
Офтальмологическое обследование	При наличии исходных нарушений зрения

Амиодарон метаболизируется в печени с участием изоферментов Р450 (СYP1A2, -2C9, -2D6, -3A4 и др.), что обуславливает высокий риск **лекарственных взаимодействий** (табл. 4.18), в том числе с антикоагулянтами из группы антагонистов витамина К (варфарин) и статинами (ловастатин, симвастатин, аторвастатин). Одновременное применение амиодарона с варфарином сопряжено с повышенным риском кровотечений, со статинами — миопатий и рабдомиолиза.

Таблица 4.18

Серьезные лекарственные взаимодействия амиодарона (Siddoway L.A., 2003; Frishman W.H., Aronow W.S., 2012)

Взаимодействующее ЛС	Результат взаимодействия
Антиаритмические препараты	Повышение концентраций хинидина, дизопирамида, прокаинамида, лидокаина, флекаинида, пропафенона и дофетилида
β-адреноблокаторы (метопролол, пропранолол)	Суммирование эффектов на сердце; возможное угнетение метаболизма β-адреноблокаторов амиодароном, повышение риска гипотонии, брадикардии, атриовентрикулярной блокады и остановки сердца
Антагонисты кальция (дилтиазем, верапамил)	Нарушение метаболизма обоих препаратов с участием СYP3A4, суммирование эффектов на ЧСС и сократимость миокарда

Взаимодействующее ЛС	Результат взаимодействия
Дигоксин	Повышение уровня дигоксина в плазме крови и его токсичности
Варфарин	Угнетение метаболизма варфарина, увеличение протромбинового времени и риска кровотечения
Симвастатин	Повышение частоты миопатии, если суточная доза симва- статины превышает 20 мг
Силденафил	Повышение концентраций силденафила в плазме крови
Циклоспорин	Повышение концентраций циклоспорина в плазме крови и его токсичности (нарушение функции почек, холестаз, парестезии)
Фторхинолоны	Суммарный эффект на QT: возможное повышение риска проаритмии
Антидепрессанты	Повышение концентраций в плазме крови препаратов, метаболизирующихся в печени: возможное повышение риска проаритмии
Антиретровирусные ЛС (ампренавир, ата- занавир, дарунавир, делавирдин, фосам- пренавир, лопинавир, нелфинавир, ритона- вир, саквинавир, ти- пранавир)	Повышение концентраций амиодарона в плазме крови, повышение риска токсичности амиодарона (гипотония, брадикардия, остановка синусового узла). Совместное применение амиодарона с ритонавиром, нелфинавиром или типранавиром противопоказано
Доласетрон	Суммарный эффект на QT: повышенный риск кардиоток- сичности, включая развитие <i>torsades de pointes</i> и остано- ки сердца
Теofilлин	Снижение метаболизма теофиллина и повышение его концентраций в плазме, повышение риска токсичности теофиллина (тошнота, рвота, сердцебиения, судороги)
Фенитоин и фосфе- нитоин	Угнетение метаболизма фенитоина и повышение метабо- лизма амиодарона, повышение концентраций фенитоина в плазме крови, повышение риска токсичности фенитоина и снижение эффективности амиодарона

Лекарственные взаимодействия амиодарона могут быть так- же опосредованы через мембранный транспортер Р-гликопроте- ин. Считают, что этот механизм лежит в основе взаимодействия с дигоксином, приводящего к повышению концентраций послед- него в сыворотке крови и усилению его токсичности.

При одновременном применении амиодарона с ААП I класса и другими препаратами III класса (в частности, дофетилидом и соталолом), фторхинолонами, доласетроном и антидепрессантами (преимущественно трициклическими) повышается риск развития аритмии *torsades de pointes*. Совместное применение амиодарона с ААП IA и III класса не рекомендуется. При необходимости одновременного применения с хинидином дозу последнего следует снижать на треть. При совместном применении амиодарона с верапамилом, дилтиаземом и β -адреноблокаторами повышен риск развития атриовентрикулярной блокады, чрезмерной брадикардии, гипотензии и остановки сердца; со слабительными средствами — гипокалиемии и желудочковой тахикардии.

Поскольку амиодарон усиливает эффект сердечных гликозидов, нитратов и антикоагулянтов, суточную дозу этих препаратов необходимо уменьшать на 1/3 или 1/2. В период лечения амиодароном также не рекомендуется потребление грейпфрутового сока, так как последний может на 50% повышать площадь под кривой «концентрация–время» (AUC) препарата.

В связи с длительным периодом полувыведения амиодарона его лекарственные взаимодействия могут возникать даже через несколько недель/месяцев после отмены препарата.

Противопоказания к применению амиодарона:

- брадикардия (ЧСС < 55–50 в минуту), другие серьезные проявления синдрома слабости синусового узла (повторяющиеся паузы > 2–3 с);
- выраженная артериальная гипотензия;
- выраженное удлинение интервала PQ (> 0,22–0,24 с);
- удлинение интервала QT с до 460–500 мс или АВ-блокада 2-й (особенно 2:1) и 3-й степеней;
- двух- и трехпучковая блокада (наличие блокады одной из ножек пучка Гиса не служит противопоказанием, однако у таких больных необходимо контролировать ширину комплекса QRS — она не должна возрастать более чем на 25%);
- тиреотоксикоз (но препарат может назначаться при предоперационной подготовке больных с зобом);
- активный аутоиммунный тиреоидит;

- фиброзирующий альвеолит, другие тяжелые интерстициальные заболевания легких с иммунным патогенезом;
- тяжелые поражения печени и роговицы;
- гипокалиемия, гипомагниемия;
- повышенная чувствительность к препаратам йода (кожная аллергия на йод не исключает назначения амиодарона, так как через кожу йод всасывается в существенно большем количестве) и к самому препарату;
- беременность и лактация;
- возраст до 18 лет;
- одновременный прием с препаратами, которые могут удлинять интервал QT и вызывать развитие пароксизмальной тахикардии, включая полиморфную желудочковую тахиаритмию типа пируэт (см. «Лекарственные взаимодействия»).

Осторожность следует соблюдать при назначении амиодарона лицам с любыми тяжелыми иммунными заболеваниями, легкой/умеренной печеночной недостаточностью, бронхиальной астмой, пожилого возраста, при хронической сердечной недостаточности (III–IV ФК NYHA), АВ-блокаде 1-й степени. Поскольку амиодарон практически не выделяется с мочой, коррекции дозы пациентам с *почечной недостаточностью* не требуется.

При *беременности* амиодарон назначают только по жизненным показаниям, в том числе для лечения аритмий у плода при неэффективности других препаратов. По классификации FDA он относится к категории безопасности D. Наиболее частой НР амиодарона при применении в период беременности является гипотиреоз, который развивается примерно в 45% случаев, но в основном носит транзиторный характер и проходит после краткосрочной заместительной терапии препаратами гормонов щитовидной железы. Гипертиреоз развивается значительно реже и в большинстве своем также носит транзиторный характер. Применение амиодарона у беременных ассоциировалось с симптоматической брадикардией у плода и редкими наблюдениями врожденных аномалий, низкой массы тела при рождении и преждевременных родов.

Пожилой возраст служит фактором риска развития многих серьезных НР амиодарона, в том числе дисфункции щитовидной железы, чрезмерной брадикардии, легочной токсичности и периферических нейропатий. Развитию НР в пожилом возрасте способствует относительное увеличение жировой ткани, приводящее к повышению распределения высоколипофильных препаратов, к которым относится амиодарон, а очень длительный период полувыведения и выраженная кумуляция в органах (печени, легких и селезенке) и в жировой ткани осложняет коррекцию НР, применение препарата в нагрузочных дозах, а также перевод больного с амиодарона на другой препарат. Применение амиодарона у пожилых также ограничивают сопутствующие заболевания и риск развития клинически значимых последствий лекарственных взаимодействий.

В связи с высоким риском развития серьезных НР амиодарон в качестве препарата первого выбора не рекомендуется ни в американских (критерии Beers), ни в европейских (критерии START/STOPP) рекомендациях по рациональному применению лекарственных средств у пожилых. Исключение составляют больные с сердечной недостаточностью или со значительной гипертрофией левого желудочка. У пациентов с толщиной стенки левого желудочка ≥ 13 мм амиодарон остается единственной фармакотерапевтической опцией.

Однако некоторые эксперты рассматривают амиодарон в качестве самого безопасного препарата для фармакологической кардиоверсии при фибрилляции предсердий у таких больных. При необходимости применения амиодарона его надо назначать в минимальной эффективной дозе, которая у многих пожилых с фибрилляцией предсердий может составлять 100 мг/сут. Изменения фармакокинетики ААП III класса у пожилых пациентов представлены в табл. 4.19.

Эффективность и безопасность амиодарона в *педиатрии* не установлены. Возраст до 18 лет — противопоказание к применению амиодарона, вместе с тем, согласно консенсусным рекомендациям, его назначение возможно критически больным детям (табл. 4.20).

Таблица 4.19

Изменения фармакокинетики ААП III класса у пожилых пациентов (Deneer V.H., van Hemel N.M., 2011; Frishman W.H., Aronow W.S., 2012)

Пре- парат	Путь выведе- ния	T _{1/2}	Vd	Cl	Терапев- тические кон- центра- ции, мг/л	Концен- трации в плазме или AUC	Снижение дозы, по данным кли- нических иссле- дований	Примечание
Амио- дарон	Пече- ночный (100%)	нд	Отсут- ствие из- менений на ки- лограмм массы	0,53	0,5–2,5	нд	0–47%	Применения у пожилых рекомендуется избегать
Дроне- дарон	Пече- ночный (> 85%)	нд	нд	нд	нд	AUC: 1,23	Не требуется	Противопоказан пациентам с тяжелой сердечной недостаточностью (см. текст). По данным производителя, у пациентов в возрасте 65 лет и старше плазменные концентрации дронедафона на 23% пре- вышают таковые у пациентов более моло- дого возраста, однако коррекция дозы по- жилым, в том числе с легкой и умеренной печеночной недостаточностью (клиренс креатинина более 30 мл/мин), не реко- мендуется

Продолжение ⇨

Препарат	Путь выведения	$T_{1/2}$	V_d	Cl	Терапевтические концентрации, мг/л	Концентрации в плазме или AUC	Снижение дозы, по данным клинических исследований	Примечание
Дофетилид	Печечный (> 20%) Почечный (78%)	нд	нд	Нет изменений	нд	нд	Коррекция дозы на основании функции почек	Противопоказан при тяжелой почечной недостаточности
Ибутилид	Печечный	нд	нд	нд	нд	нд	Не требуется	Вводят однократно только в условиях стационара (повторное введение через 10 мин при отсутствии эффекта) при массе тела 60 кг и более в дозе 1 мг, менее 60 кг — 10 мкг/кг
Соталол	Почечный (> 90%)	нд	0,63	0,56	1–3	C_{\max} : 1,60 AUC: 1,40	29%	При почечной недостаточности период полувыведения может увеличиваться до 1 сут (в норме от 7 до 18 ч)
Брелий	Почечный	нд	нд	нд	нд	нд	Начинать с самой низкой дозы и титровать до получения ответа	При хронической почечной недостаточности $T_{1/2}$ удлиняется до 16–31,5 ч (по сравнению с 10 ч в норме), поэтому дозу препарата следует корректировать. Противопоказан при тяжелой почечной недостаточности

Примечание: AUC — площадь под кривой «концентрация–время»; C_{\max} — максимальные концентрации; Cl — клиренс; V_d — объем распределения, нд — нет данных.

Таблица 4.20

Консенсусные рекомендации по дозированию ААП III класса критически больным детям (Moffett B.S. et al., 2016, с изм.)

Препарат	Доза	Примечание
Амиодарон	Внутривенно струйно: 5 мг/кг до 15 мг/кг. Внутривенно капельно: 10–20 мг/кг/сут или 5–15 мкг/кг/мин. Внутрь: 10–20 мг/кг/сут или 600–800 мг/м ² /сут однократно либо за два приема	Учитывая длительный период полувыведения амиодарона, в первые 1–2 недели лечения может потребоваться введение нагрузочной (высокой) дозы. Вследствие высокой частоты неблагоприятных реакций нужен тщательный лабораторный мониторинг
Соталол	Внутрь: дети ≤ 2 года — 30 мг/м ² каждые 8 ч, доза скорректирована по номограмме возраста, или 2 мг/кг/сут каждые 8 ч, или 80–200 мг/м ² /сут каждые 8 ч. Внутрь: дети > 2 лет: 80–200 мг/м ² каждые 8 ч	Доза для детей < 2 лет не установлена; необходимо мониторировать ЭКГ в целях выявления удлинения интервала QT, у девочек риск развития TdP выше, чем у мальчиков

Азимилид и дронедаарон блокируют калиевые, натриевые и кальциевые каналы, вызывая удлинение потенциала действия. Дронедаарон был целенаправленно разработан для снижения экстракардиальной токсичности амиодарона. Он имеет сходную с амиодароном химическую структуру, но не содержит йода. Отсутствие йода обуславливает меньшую липофильность дронедаарона по сравнению с амиодароном и как следствие меньший объем распределения и более низкий потенциал токсичности. Также преимуществом дронедаарона является существенно более короткий период полувыведения (1–2 дня), что облегчает его дозирование и применение в нагрузочных дозах. По эффективности предотвращения рецидивов фибрилляции предсердий дронедаарон уступает амиодарону, а у больных с выраженной сердечной недостаточностью может повышать смертность и число госпитализаций.

Фармакокинетические свойства и рекомендуемые режимы применения дронедаарона указаны в табл. 4.21, 4.22 соответственно.

Фармакокинетика ААП III класса (Оковитый, 2009, с изм.)

Препарат	Абсорбция из ЖКТ, %	Связывание с белками плазмы крови, %	Почечная экскреция, %	Примечание
Амиодарон	24–68	95	0	Преодолевают плацентарный барьер (10–50%) и проникает в грудное молоко
Соталол	89–100	0	80–90	Прием пищи, особенно молочных продуктов, уменьшает биодоступность на 18–20%. Плохо проходит через ГЭБ, проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко. Практически не метаболизируется в печени (менее 1%)
Бретилий	Низкая	Низкое	> 90	В миокарде создается концентрация в 10 раз выше плазменной. Не метаболизируется
Дофетилид	96	64	52	Метаболизируется в печени не более 20% (метаболиты неактивны)
Ибутилид	—	40	82	Метаболизируется в печени активно (из 8 метаболитов 1 слабо активен)
Нибентан	—	—	—	Метаболизируется в печени; известно 3 метаболита, 1 из которых активен — диэтилнитрибентан, с ним связывают пролонгацию действия и побочные эффекты

Рекомендации по дозированию ААП III класса (Оковитый, 2009, с изм.)

Препарат	Путь введения	Начальная доза	Поддерживающая доза
Амиодарон	Перорально	Амбулаторный режим: 600–800 мг (3–4 таб. в 2–3 приема) ежедневно до общей дозы 10 г	200–400 мг (1–2 таб.) 1 р./сут
	Перорально (I режим)	Режимы интенсивной нагрузки (только в стационаре): 1,2–1,8 г/сут (6–9 таб. в сутки в 2–3 приема) ежедневно до общей дозы 10 г	200–400 мг (1–2 таб.) 1 р./сут
	Перорально (II режим)	Однократный прием из расчета 30 мг/кг (300 мг/10 кг от 8 до 15 и более таблеток)	—
	Внутривенно (I режим, «смешанный»)	5–7 мг/кг (обычно 300–600 мг в 200 мл 5% раствора глюкозы) внутривенно за 30–60 мин, далее постоянное внутривенное введение или ежедневный прием внутрь в суточной дозе 1,2–1,8 г/сут (6–9 таб. в сутки в 2–3 приема) до общей дозы 10 г	200–400 мг (1–2 таб.) 1 р./сут
	Внутривенно (II режим, купирование мономорфных ЖТ)	150 мг (3 мл 5% р-ра – 1 ампула) внутривенно за 10 мин (альтернатива – 5 мг/кг); при необходимости можно повторять внутривенное введение 150 мг каждые 10–15 мин до достижения эффекта	Если требуется поддержание эффекта, амиодарон вводят со скоростью 1 мг/мин в течение 6 ч (360 мг), затем со скоростью 0,5 мг/мин в течение последующих 18 ч (540 мг), для чего разводят 900 мг препарата (6 ампул по 3 мл) в 432 мл 5% р-ра глюкозы (содержание амиодарона 2 мг/мл)

Продолжение ⇨

Препарат	Путь введения	Начальная доза	Поддерживающая доза
	Внутривенно (III режим, купирование ФЖ при неэффективной дефибрилляции)	300 мг (6 мл 5% р-ра – 2 ампулы) либо в дозе 5 мг/кг внутривенно болюсом с последующим повторным несинхронизированным разрядом	—
Соталол	Перорально	80 мг 2 р./сут (у пожилых 40 мг 2 р./сут)	При необходимости – постепенное увеличение дозы с интервалом 2–3 дня до максимально рекомендуемой 240–320 мг/сут (120–160 мг 2 р./сут)
	Внутривенно	Для купирования желудочковых аритмий при тиреотоксикозе 40 мг внутривенно	Через 1 ч переходят на прием внутрь в обычных дозах
Бретилий	Внутривенно	Внутривенно струйно из расчета 5 мг/кг в течение 10 мин с последующей поддерживающей инфузией со скоростью 1–2 мг/мин (обязательно разведение исходного бретилия 1:4 в 0,9% р-ре натрия хлорида или 5% р-ре глюкозы). Болюс можно повторить через 30 мин. При купировании ФЖ возможно быстрое струйное введение неразведенного препарата (5–10 мг/кг)	—
Дофетилид	Перорально	При клиренсе креатинина > 60 мл/мин – 0,5 мг 2 р./сут, при клиренсе 40–60 мл/мин – 0,25 мг 2 р./сут, при клиренсе > 20, но < 40 мл/мин – 0,125 мг 2 р./сут	—
Ибутилид	Внутривенно	1 мг (при массе < 60 кг – 0,5 мг) в течение 10 мин, при отсутствии эффекта через 10 мин введение той же дозы повторяют	—
Нибентан	Внутривенно	0,125 мг/кг (предварительно развести в 20 мл 0,9% р-ра натрия хлорида) в течение 5 мин, при отсутствии эффекта введение той же дозы можно повторить через 1 мин	—

Нежелательные реакции: в клинических исследованиях частота развития фиброза легких, нарушения функции печени и щитовидной железы при терапии дронедавроном была аналогична таковой плацебо, а риск удлинения интервала *QT* был ниже, чем при использовании амиодарона. Однако применение препарата в широкой медицинской практике показало, что 5–10% пациентов не переносят дронедавроном из-за желудочно-кишечных побочных эффектов, а редко он может вызывать поражения легких. В 2011 г. FDA выпустило сообщение по безопасности, в котором указывается на возможную ассоциацию тяжелых поражений печени с применением дронедаврона, а ЕМА рекомендовало тщательный мониторинг уровня печеночных ферментов, особенно в первый месяц лечения, затем ежемесячно в течение 6 месяцев, через 9 и 12 месяцев и периодически впоследствии.

Лекарственные взаимодействия: дронедавроном метаболизируется в печени с участием CYP3A4, в связи с чем он противопоказан пациентам, принимающим ингибиторы CYP3A4 (например, верапамил, дилтиазем, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, кларитромицин, циклоспорин, ритонавир). В период лечения также не следует потреблять грейпфрутовый сок, способный в 2,5 раза повышать максимальные концентрации дронедаврона в крови, и ЛС — индукторы CYP3A4 (рифампицин, фенобарбитал, фенитоин). Угнетение CYP2D6 и Р-гликопротеина под влиянием дронедаврона приводит к повышению уровня дигоксина и дабигатрана в сыворотке крови. Предполагают, что взаимодействие с дигоксином могло быть причиной повышенной смертности, наблюдавшейся в исследовании дронедаврона PALLAS (Permanent Atrial Fibrillation Outcome Study Using Dronedaronone on Top of Standard Therapy).

По результатам этого исследования, применение дронедаврона связано с повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у следующих подгрупп пациентов: 1) ≥ 65 лет с постоянной формой фибрилляции предсердий и с коронарной болезнью сердца, сердечной недостаточностью или инсультом в анамнезе; 2) у пациентов ≥ 75 лет с гипертензией и сахарным диабетом.

По данным органов фармаконадзора США, применение дронедаврона в реальной медицинской практике ассоциирова-

лось с очень высокой частотой спонтанных сообщений о серьезных НР. На основании результатов мониторинга безопасности в пострегистрационном периоде в инструкцию по применению дронедарона было внесено предостережение о потенциальном взаимодействии с варфарином и необходимости тщательного мониторинга МНО при его назначении пациентам, получающим этот антикоагулянт.

В клиническую программу изучения дронедарона были включены более 4500 пожилых пациентов, в том числе более 2000 пациентов 75 лет и старше. Эффективность препарата не различалась у пожилых и более молодых пациентов. Кроме того, в отличие от подавляющего большинства антиаритмических препаратов доза дронедарона не требует коррекции у пожилых пациентов. Однако дронедарон **противопоказан** при многих состояниях, часто встречающихся у пожилых, в том числе:

- при сердечной недостаточности IV класса по NYHA;
- сердечной недостаточности II–III классов по NYHA у пациентов с недавней декомпенсацией;
- атриовентрикулярной блокаде 2–3-й степени или синдроме слабого синусового узла;
- брадикардии;
- удлинении скорректированного (с поправкой на ЧСС) интервала $QT \geq 500$ мс;
- тяжелой печеночной и почечной (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) недостаточности;
- сопутствующем приеме препаратов, способных удлинять QT и индуцировать *torsades de pointes*, в том числе ААП I и III классов, сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 (кетоназол, итраконазол, вориконазол, телитромицин, кларитромицин, нефазодон и ритонавир), фенотиазинов, цизаприда, бепридила, трициклических антидепрессантов, терфенадина.

В связи с риском развития серьезных НР и лекарственных взаимодействий эксперты рекомендуют соблюдать крайнюю осторожность при назначении дронедарона пожилым и особенно «самым пожилым» пациентам.

Дронедарон противопоказан *детям до 18 лет* (из-за отсутствия клинического опыта применения), а также в период *бере-*

менности и лактации. В классификации безопасности применения во время беременности FDA он был отнесен в категорию X. Опыт применения препарата у беременных женщин отсутствует, а в исследованиях на животных использование дронедарона ассоциировалось с высоким риском развития мальформаций скелета и различных органов.

Азимилид вызывает дозозависимое удлинение интервала QT, не оказывая существенного влияния на гемодинамику. По эффективности купирования и поддержания синусового ритма при суправентрикулярных аритмиях он сопоставим с другими препаратами III класса. У пациентов, перенесших инфаркт миокарда, с имплантированным дефибриллятором препарат снижает частоту и тяжесть желудочковых аритмий, но не улучшает прогноз. Азимилид реже других ААП III класса вызывает *torsades de pointes* (менее 1%), вместе с тем при его применении описаны редкие случаи нейтропении. По имеющимся в настоящее время данным, он ассоциируется с низким потенциалом лекарственных взаимодействий.

Азимилид имеет благоприятный и предсказуемый фармакокинетический профиль. Он почти полностью (вне зависимости от приема пищи) абсорбируется в ЖКТ. Примерно 25% препарата метаболизируется с участием CYP1A1, 25% — с участием CYP3A4, 30% — подвергается гидролизу. Метаболиты существенной антиаритмической активностью не обладают. Препарат имеет длительный период полувыведения (114 ч), позволяющий принимать его однократно в сутки, и выводится с мочой в основном в виде метаболитов. Рекомендуемые дозы — 100–200 мг 1 р./сут. При почечной или печеночной недостаточности коррекции дозы не требуется.

Соталол представляет собой рацемическую смесь двух изомеров: D- и L-соталола. Первый обладает свойствами ААП III класса, последний — свойствами неселективного β -адреноблокатора. В относительно высоких дозах соталол блокирует калиевые каналы, вызывая удлинение потенциала действия в предсердиях, желудочках и в проводящей системе сердца. β -адреноблокирующий эффект соталола составляет примерно треть от такового пропранолола. Препарат оказывает отрицательное инотропное действие.

Соталол **показан** для купирования и профилактики желудочковых тахиаритмий, реципрокных АВ и АВ-узловых пароксизмальных тахикардий, предупреждения рецидивов аритмии у больных фибрилляцией и трепетанием предсердий, в том числе при наличии дополнительных путей проведения; купирования суправентрикулярных и желудочковых тахиаритмий у пациентов с тиреотоксикозом.

По антиаритмическому эффекту соталол несколько уступает амиодарону. В отличие от последнего он не снижает смертности и приводит к ухудшению течения желудочковых аритмий у 2–4% пациентов. Наряду с хинидином, флекаинидом и дофетилидом соталол относится к ААП, наиболее часто индуцирующим развитие желудочковых аритмий. Частота аритмии *torsades de pointes* у пациентов с фибрилляцией предсердий и другими суправентрикулярными аритмиями в зависимости от дозы препарата колеблется от 0,3 до 3,2%. В связи с проаритмогенным эффектом применения соталола рекомендуется избегать у пациентов с сердечной недостаточностью с выраженной дисфункцией левого желудочка и с факторами риска развития аритмий. Лечение соталолом следует начинать в условиях стационара под контролем гемодинамических эффектов и продолжительности интервала *QT* на ЭКГ. Особенно тщательный мониторинг требуется пациентам с низкой массой тела или нарушением функции почек.

Соталол может вызывать такие же **нежелательные реакции**, как и другие β -адреноблокаторы (см. гл. 1).

Имеющиеся ограниченные данные позволяют предположить, что эффективность препарата одинакова у пациентов пожилого и среднего возраста. В связи с тем что он способен кумулировать у *больных пожилого возраста*, среднее расчетное снижение его дозы у пожилых составляет 29%. Дозу соталола также необходимо корректировать на основании функции почек. Препарат практически не метаболизируется в печени (менее 1%) и не влияет на активность изоферментов цитохрома P450, поэтому не вступает в фармакокинетические взаимодействия с другими ЛС. Однако следует избегать его одновременного применения с препаратами, удлиняющими интервал *QT*. В период лечения соталолом необходим строгий контроль длительности *QT*. В целях предупреждения удлинения *QT* нужно избегать гипокалиемии.

Ибутилид — препарат для внутривенного введения, структурно сходный с соталолом, но лишенный β -адреноблокирующей активности, который показан для купирования приступа трепетания или мерцания предсердий. Он также повышает эффективность электрокардиоверсии аритмий, в том числе у пациентов с рефрактерной персистирующей фибрилляцией предсердий. Широкое использование препарата ограничивает его способность удлинять интервал QT и высокий риск развития аритмии *torsades de pointes*. Пируэтная тахикардия развивается примерно у 9% пациентов, хотя в большинстве своем носит самоограничивающийся характер и не требует электрической кардиоверсии.

Дофетилид — мощный и высокоизбирательный блокатор быстрого компонента калиевого тока. Он удлиняет потенциал действия в предсердиях, желудочках и в проводящей системе, вызывая дозозависимое удлинение QT на ЭКГ. Препарат применяют главным образом для купирования и профилактики пароксизмов фибрилляции и трепетания предсердий. Из-за высокого риска развития аритмии *torsades de pointes* для лечения желудочковых аритмий его не используют. Препарат могут назначать только специально обученные врачи. Для начала лечения больных госпитализируют на трое суток. Дофетилид в основном выводится в неизмененном виде почками, поэтому требует коррекции дозы при легкой и среднетяжелой почечной недостаточности. При тяжелой почечной недостаточности он противопоказан. Дофетилид может вступать во множественные лекарственные взаимодействия. Из-за риска повышения концентраций дофетилида в крови он также противопоказан в сочетании с верапамилом, гидрохлоротиазидом, кетоконазолом, циметидином и триметопримом.

Бретилия тозилат обладает двойным механизмом действия. Оказывая прямое действие на мембраны, как ААП III класса он удлиняет потенциал действия в волокнах Пуркинье и в миокарде. Кроме того, бретилий блокирует обратный захват норадреналина и оказывает симпатолитическое действие. Препарат вводят парентерально, в основном внутривенно. Он оказывает двухфазное действие: в первые 5–10 мин после введения стимулирует выход норадреналина из пресинаптических нервных окончаний,

что приводит к быстрому (но незначительному) повышению АД и ЧСС и редко к аритмогенному эффекту. В течение следующего часа он вызывает стойкое снижение выхода медиатора в синаптическую щель, приводя к химической симпатэктомии сердца и периферической адренергической блокаде, что характеризуется уменьшением общего периферического сосудистого сопротивления, АД (ортостатическая гипотензия) и ЧСС.

Антиаритмический эффект препарата в большей степени коррелирует с тканевой, чем с сывороточной, концентрацией, поэтому концентрации в плазме крови не могут быть надежным критерием эффективности лечения ургентных состояний. После внутривенного введения подавление фибрилляции желудочков наблюдается через 5–10 мин, желудочковых аритмий (в том числе желудочковой тахикардии) — через 20–120 мин; длительность действия — 6–24 ч.

Нежелательные реакции бретилия включают в себя: гипотензию, брадикардию, повышение частоты возникновения аритмий, провоцирование приступов стенокардии, чувство давления за грудиной, тошноту, рвоту, головную боль, светобоязнь, аллергические реакции. Он увеличивает токсичность сердечных гликозидов и прессорные эффекты норадреналина и добутамина. Бретилия тозилат применяют крайне редко, прежде всего для купирования угрожающих жизни желудочковых аритмий при неэффективности других препаратов.

Более подробно свойства ААП III класса рассмотрены в табл. 4.19–4.24.

Таблица 4.23

Безопасность ААП III класса при беременности по классификации FDA

ААП	Категория безопасности
Амиодарон	D
Дронедарон	X
Дофетилид	C
Ибутилид	C
Соталол	B
Бретилий	C

Противопоказания и побочные эффекты ААП III класса (Оковитый, 2009, с изм.)

Препарат	Противопоказания	Побочные эффекты
Амиодарон	Слабость САУ, АВ-блокада 2–3-й ст., удлинение QT, гипокалиемия и гипомagnesемия (риск проаритмий). Беременность и грудное вскармливание	<i>Кардиальные побочные эффекты</i> Гипотензии и брадикардии, частые при внутривенном введении, редко – ЖТ типа пирует (обычно при сочетании с ААС I класса). <i>Некардиальные побочные эффекты</i> Обусловлены накоплением препарата в тканях, их встречаемость возрастает по мере увеличения длительности приема: фоточувствительность (20%), изменение цвета кожи открытых участков тела на серовато-синеватый (часто). Хронический интерстициальный фиброз легких (1–17%), острый пневмонит (1–5%) с высокой смертностью (до 10%), часто индуцированный операцией или травмой. Гипотиреоз (10%), гипертиреоз (реже). Умеренно выраженные тошнота, рвота, анорексия (до 25%), гепатит, паралич нижнего пищеводного сфинктера (редко). Бессонница, мышечная слабость, тремор, атаксия, периферические нейро- и миопатия, нарушение ночного зрения
Соталол	Слабость САУ и синусовая брадикардия (< 50 мин), АВ-блокада 2–3-й ст., удлинение QT (риск проаритмий), выраженная гипотензия и тяжелая ХСН. Грудное вскармливание. <i>Относительные противопоказания.</i> Бронхообструктивные заболевания. Псориаз. Отягощенный алергоанамнез. Гипокалиемия, гипомagnesемия. Инфаркт миокарда в анамнезе. Беременность	<i>Кардиальные побочные эффекты</i> ЖТ типа пирует (риск менее 2% при QTc до 500 мс и более 11% при QTc до 550 мс), брадикардия, удлинение PQ, гипотензия и прогрессирование ХСН вследствие блокады β-адренорецепторов. <i>Некардиальные побочные эффекты</i> Слабость, бронхоспазм, ухудшение периферического кровообращения, снижение моторных реакций, алергические реакции. Синдром отдачи при резкой отмене препарата

Препарат	Противопоказания	Побочные эффекты
Бретилий	Стеноз устья аорты, тяжелая легочная гипертензия, неконтролируемая ХСН. Острые нарушения мозгового кровообращения. Почечная недостаточность	<i>Кардиальные побочные эффекты</i> Преходящие тахикардии, гипертензия и ЖТ в период симпатической активации (длительность от 10 мин до 1 ч), затем брадикардия и гипотензия. <i>Некардиальные побочные эффекты</i> Головокружение, спутанность сознания, беспокойство, психозы. Тошнота и рвота при быстром введении, диспепсия, икота. Заложенность носа, конъюнктивит, аллергические реакции
Дофетилид	Слабость САУ и синусовая брадикардия (< 50 в минуту), АВ-блокада 2–3-й ст., удлинение QT (440 мс или 500 мс у больных с внутрижелудочковыми блокадами). Гипокалиемия, гипомagnesемия	<i>Кардиальные побочные эффекты</i> ЖТ типа пирэт (риск не менее 3%). <i>Некардиальные побочные эффекты</i> Головокружение, слабость, боль в грудной клетке. Различные нейротоксические реакции. Отечность конечностей. Аллергические реакции
Ибутилид	Аналогичны дофетилиду	<i>Кардиальные побочные эффекты</i> ЖТ типа пирэт (риск не менее 3–5%, наиболее высок в течение первого часа после введения). <i>Некардиальные побочные эффекты</i> Аллергические реакции
Нибентан	Аналогичны дофетилиду. Желудочковые экстрасистолы и неустойчивая ЖТ. Применение других ААС в течение ближайших 48 ч. Беременность	<i>Кардиальные побочные эффекты</i> ЖТ типа пирэт (риск не менее 3,5%, наиболее высок в течение 12 ч после введения). <i>Некардиальные побочные эффекты</i> Нарушения вкуса (металлический или кислый привкус во рту), головокружение, диплопия. Аллергические реакции

4.2.4. ААП IV класса

Антагонисты кальция (блокаторы медленных кальциевых каналов). Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем), нарушая функционирование медленных кальциевых каналов, снижают скорость деполяризации синусового узла и области атриовентрикулярного узла, подавляют автоматизм, замедляют проведение импульса и увеличивают рефрактерность в этих областях. Их в основном применяют для лечения и профилактики суправентрикулярных аритмий, а также для контроля частоты желудочковых сокращений у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий. Эффект ААП IV класса особенно выражен при наджелудочковых нарушениях ритма, связанных с повторным входом возбуждения (re-entry), возникающего в области атриовентрикулярного узла.

Рекомендуемые режимы дозирования ААП IV класса приведены в табл. 4.25.

Таблица 4.25

Рекомендуемые режимы дозирования ААП IV класса
(Оковитый, 2009, с изм.)

Препарат	Путь введения	Начальная доза	Поддерживающая доза
Верапамил	Перорально (короткодействующие формы)	40 мг через 8 ч (для оценки переносимости)	При необходимости по 80–120 мг 3 р./сут (для пожилых 40 мг 3 раза в сутки)
	Перорально (продолгированные формы)	Препараты с 12-часовым эффектом по 120–240 мг 2 р./сут; препараты с 24-часовым эффектом по 240 мг (максимально 480 мг) 1 р./сут. Максимальная доза у пожилых — 120 мг 1 р./сут	—
	Внутривенно (под мониторным контролем)	5–10 мг (1–2 амп.) или в дозе 0,1 мг/мл медленно в течение 2 мин. При недостаточном эффекте возможно повторное введение в дозе до 10 мг через 10 мин	При необходимости переход на пероральные формы

Продолжение ↪

Окончание табл. 4.25

Препарат	Путь введения	Начальная доза	Поддерживающая доза
Дилтиазем	Перорально (короткодействующие формы)	30 мг через 6–8 ч	При необходимости до 240–360 мг/сут за 3 приема (для пожилых и при нарушении функции печени или почек доза составляет 30 мг 2 р./сут)
	Перорально (пролонгированные формы)	90 мг 2–3 р./сут, или 120–180 мг 2 р./сут, или 240 мг 1 р./сут (максимальная доза 360 мг/сут)	—
	Внутривенно (под мониторингом)	Болюсом 0,1–0,35 мг/кг медленно в течение 2–3 мин; затем переход на капельное введение в дозе 5–15 мг/ч (но не более 300 мг/сут) в течение 24 ч	При необходимости переход на пероральные формы

Блокаторы медленных кальциевых каналов не повышают выживаемости пациентов, перенесших инфаркт миокарда с дисфункцией левого желудочка, и **противопоказаны** для хронического применения у пациентов с нарушением функции левого желудочка, синусового или атриовентрикулярного узла. Оба препарата противопоказаны пациентам с выраженной сердечной недостаточностью (III или IV класс по NYHA), выраженной брадикардией (< 50 уд./мин) и гипотензией (систолическое АД < 90 мм рт. ст.), интоксикацией сердечными гликозидами. В связи с частой сердечно-сосудистой коморбидностью и полипрагмазией ААП IV класса следует с осторожностью использовать в пожилом возрасте. В эпидемиологическом исследовании выявлена ассоциация между применением верапамила/дилтиазема у «самых пожилых» пациентов (средний возраст 84,4 года, разброс — от 80 до 102 лет) с повышенной смертностью и повышенной частотой госпитализаций.

Изменения фармакокинетики верапамила и дилтиазема у пожилых включают в себя снижение клиренса и увеличение периода полувыведения (табл. 4.26), поэтому стартовую дозу пожилым рекомендуется снижать на 50%, а среднее расчетное сни-

жение дозы у пожилых по сравнению с молодыми составляет для верапамила 26%, дилтиазема — 19%. Внутривенно оба препарата следует вводить пожилым более медленно и на протяжении более длительного времени, чем молодым. При продолжительном внутривенном введении препаратов IV класса нужно тщательно мониторировать ЭКГ и АД.

Таблица 4.26

Изменения фармакокинетики антиаритмических препаратов IV класса у пожилых пациентов (Deneer V.H., van Hemel N.M., 2011; Frishman W.H., Aronow W.S., 2012)

Препарат	Путь выведения	T _{1/2}	Vd	Cl	Терапевтические концентрации, мг/л	Концентрации в плазме или AUC	Снижение дозы, %	Снижение дозы пациентам с ЦП, %
Дилтиазем	Печеночный (> 95)/почечный (2–4%)	↑	нс	↓	0,1–0,4	C _{ss} 1,96 AUC: 1,58	0–37	50
Верапамил	Печеночный (> 85)/почечный (< 4%)	↑	нд	↓	нд	C _{max} : 1,15 AUC: 1,72	18–42	69

Примечание: AUC — площадь под кривой «концентрация–время»; C_{ss} — стабильные концентрации в плазме крови; C_{max} — максимальные концентрации; Cl — клиренс; T_{1/2} — период полувыведения; Vd — объем распределения, нд — нет данных; нс — несущественно; ЦП — цирроз печени.

При сочетанном применении с β-адреноблокаторами верапамил и дилтиазем могут вызывать брадикардию и нарушение атриовентрикулярной проводимости, в связи с чем назначения такой комбинации, особенно у пожилых пациентов, необходимо избегать. Совместное использование внутривенного верапамила с β-адреноблокаторами допускается только в палате интенсивной терапии под тщательным наблюдением.

Препараты IV класса могут повышать токсичность хинидина. Верапамил повышает плазменные концентрации дигоксина, которые после начала его применения продолжают расти в течение не менее чем 6 дней.

Концентрации препаратов IV класса в сыворотке крови могут повышаться в присутствии ингибиторов CYP3A4, в том числе

грейпфрутового сока. При одновременном употреблении грейпфрутового сока с верапамилом у пациентов со стенокардией наблюдалось нарушение атриовентрикулярной проводимости. При совместном применении со статинами, метаболизирующимися с участием CYP3A4 (симвастатин, ловастатин и аторвастатин), препараты IV класса способны повышать риск развития острой почечной недостаточности, гиперкалиемии, инфаркта миокарда и ишемического инсульта. Одновременное применение дилтиазема со статинами, в метаболизме которых участвует CYP3A4, повышает риск развития рабдомиолиза.

Рекомендации по дозированию верапамила критически больным детям представлены в табл. 4.27.

Таблица 4.27

Консенсусные рекомендации по дозированию ААП IV класса критически больным детям (Moffett B.S. et al., 2016, с изм.)

Препарат	Доза	Побочные эффекты	Примечание
Верапамил	Внутривенно: дети 1–15 лет: 0,1–0,3 мг/кг, макс. 5 мг. Внутрь: 4–8 мг/кг/сут, разделенная на три приема, или дети в возрасте 1–5 лет: 40–80 мг каждые 6–8 ч	Гипотония, брадикардия	Внутривенное введение не рекомендуется детям младше 1 года из-за нарушения функции сердечно-сосудистой системы

Более подробно фармакологические свойства верапамила и дилтиазема см. в гл. 1 «Лекарственные препараты, применяемые при стабильной ИБС».

4.2.5. Вернакалант

Вернакалант — достаточно новый антиаритмический препарат, сочетающий свойства ААП I и III классов. Антиаритмический эффект препарата в основном обусловлен блокадой калиевых и натриевых каналов в предсердиях, что увеличивает (дозозависимо) продолжительность рефрактерного периода предсердий. При этом блокада ионных каналов в желудочках незначительна.

Препарат **применяют** в целях быстрого восстановления синусового ритма при недавно возникшей фибрилляции предсердий у взрослых пациентов:

- не подвергавшихся оперативному вмешательству: при длительности фибрилляции предсердий ≤ 7 дней;
- перенесших операцию на сердце: при длительности фибрилляции предсердий ≤ 3 дней.

Фармакокинетика. Препарат вводят внутривенно инфузионно. Начальная доза составляет 3 мг/кг в течение 10 минут. Если синусовый ритм не восстанавливается в течение 15 минут, его вводят повторно в дозе 2 мг/кг в течение 10 минут. Суммарная доза в течение 24 ч не должна превышать 5 мг/кг. Если конверсия в синусовый ритм произошла во время первого или второго введения, то инфузию прекращают. Средние концентрации в плазме крови после однократной 10-минутной инфузии препарата в дозе 3 мг/кг составляют 3,9 мкг/мл. При увеличении дозы концентрация вернакаланта в плазме крови пропорционально возрастала.

У пациентов с экстенсивным метаболизмом CYP2D6 вернакалант главным образом выводится путем О-деметиличивания, происходящего с участием CYP2D6. У пациентов с медленным метаболизмом CYP2D6 основные механизмы выведения — глюкуронирование и выведение почками. Средний период полувыведения вернакаланта составляет приблизительно 3 ч у быстрых метаболизаторов по CYP2D6 и около 5,5 ч у медленных метаболизаторов по CYP2D6.

Доза препарата не требует коррекции **при нарушениях функции печени, почек и застойной сердечной недостаточности**. Данные о применении вернакаланта у беременных и в период кормления грудью отсутствуют, использование препарата у этих групп пациенток не рекомендуется.

Препарат хорошо переносится; наиболее частыми ($> 5\%$) **побочными эффектами** в клинических исследованиях были извращение вкуса, чихание и тошнота. Он может вызывать небольшое удлинение интервала *Q-TС*, однако оно, как правило, носит транзиторный характер и не приводит к повышению частоты желудочковых аритмий по сравнению с плацебо. Другие побочные эффекты и **противопоказания** к применению вернакаланта представлены в табл. 4.28.

Таблица 4.28

**Побочные эффекты и противопоказания к применению
вернакаланта**

Побочные эффекты	Противопоказания
Головокружение, парестезия, гипестезия, сонливость, дисгевзия (извращение вкуса), брадикардия, трепетание предсердий, атриовентрикулярные блокады, блокада левой ножки пучка Гиса, желудочковая тахикардия, удлинение интервала <i>QT</i> , гипотония, чихание, одышка, ринорея, заложенность носа, тошнота, рвота, диарея, гипергидроз, кожный зуд, боль в месте введения препарата	Гиперчувствительность, выраженный аортальный стеноз, систолическое артериальное давление менее 100 мм рт. ст., выраженная брадикардия, синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада 2–3-й степени (при отсутствии водителя ритма), хроническая сердечная недостаточность (III–IV ФК NYHA), применение других антиаритмических средств для внутривенного введения за 4 ч до применения вернакаланта или после его введения. Острый коронарный синдром (включая инфаркт миокарда) в течение 30 предшествующих дней

Взаимодействие вернакаланта с другими ЛС не изучалось. Пероральные антиаритмические препараты необходимо отменять после его введения на 2 ч. Хотя вернакалант считается субстратом CYP2D6, популяционный фармакокинетический анализ не выявил существенных различий C_{max} и AUC 0–90 мин у пациентов, получавших ингибиторы CYP2D6 на протяжении одного дня до внутривенного введения вернакаланта, и у пациентов, не получавших ингибиторы CYP2D6. Коррекции дозы вернакаланта в зависимости от скорости метаболизма CYP2D6 или при одновременном применении с ингибиторами CYP2D6 не требуется. На основании фармакокинетических и фармакодинамических свойств вернакаланта клинически значимых взаимодействий с другими препаратами не ожидается.

**4.3. ДРУГИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ОБЛАДАЮЩИЕ
АНТИАРИТМИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ**

Помимо ААП четырех основных классов для лечения сердечных аритмий применяют ЛС, не вошедшие в классификацию Vaughan-Williams, — дигоксин, аденозин/аденозина трифосфат, препараты калия и магния (табл. 4.29).

Таблица 4.29

Рекомендуемые режимы дозирования ААП, не вошедших в классификацию Vaughan-Williams
(Оковитый, 2009, с изм.)

Препарат	Путь введения	Начальная доза	Поддерживающая доза
Дигоксин	Внутривенно	0,25 мг (1 ампула) медленно в 20 мл 0,9% р-ра натрия хлорида, повторять каждые 2 ч в той же дозе до требуемого эффекта (но не более 1,5 мг)	В дальнейшем 0,125–0,25 мг внутривенно или 0,125–0,375 мг перорально
	Перорально	0,5 мг (2 таб.) однократно	0,125–0,375 мг (0,5–1,5 таб.) 1 р./сут
Аденозин и аденозина трифосфат	Внутривенно	10 мг (1 мл 1% р-ра) АТФ вводят болюсом в течение 2 с. При необходимости возможно повторное введение 20 мг, а затем 30 мг с интервалом 2 мин. Аденозин вводят болюсом в начальной дозе 6 мг за 2 с, при необходимости возможно двукратное введение по 12 мг с интервалом 2 мин	—
Препараты калия	Перорально	Во время еды, запивая водой по 1,5–8 г/сут KCl в 1–2 приема (не более 15 г/сут)	—
	Внутривенно	20–40 мэкв K ⁺ (1,5–3,0 г KCl) в 200–400 мл 5% раствора глюкозы, часто с добавлением инсулина (1 ЕД короткодействующего инсулина на 3–4 г глюкозы)	При необходимости повторное введение до компенсации дефицита (уровень K ⁺ в плазме более 4,0–4,5 ммоль/л)
Препараты магния	Внутривенно	Медленно вводят 1–2 г MgSO ₄ (4–8 мл 25% раствора – 8–16 мэкв Mg ²⁺) – первые 3 мл в течение 2–3 мин	Общая длительность введения не более 24 ч

Механизм действия сердечного гликозида **дигоксина** связан с блокадой Na^+/K^+ -АТФазы. Он увеличивает внутриклеточное содержание кальция, приводя к усилению сократимости, и повышает тонус *n. vagus*, что влечет за собой угнетение автоматизма САУ, угнетение проведения и удлинение эффективного рефрактерного периода в АВУ, а также укорочение рефрактерного периода и умеренное угнетение проводимости в миокарде предсердий. Препарат применяют для контроля ЧСС при фибрилляции и трепетании предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, для купирования суправентрикулярной и желудочковой тахикардии. Режимы дозирования дигоксина у взрослых представлены в табл. 4.29, критически больных детей в табл. 4.30.

Таблица 4.30

Консенсусные рекомендации по дозированию дигоксина критически больным детям с аритмией (Moffett B.S. et al., 2016, с изм.)

Доза	Побочные эффекты	Примечание
<i>Внутрь и внутривенно:</i> нагрузочные и поддерживающие дозы варьируются в зависимости от возраста и составляют 5–50 мкг/кг, доза распределяется на три введения. Поддерживающие дозы обычно варьируются от 5 до 10 мкг/кг/сут, доза разделяется на два приема	Брадикардия, тошнота/рвота, расстройство зрения	Нежелательные явления могут встречаться у больных с нарушением функции почек, нарушением электролитного состава или в результате взаимодействия с другими лекарственными средствами

Более подробную характеристику дигоксина см. в гл. 2.

Аденозин и аденозина трифосфат (АТФ), метаболизирующийся в организме до аденозина, стимулируют аденозиновые А1-рецепторы. Антиаритмическое действие аденозина связано с замедлением атриовентрикулярной проводимости и увеличением рефрактерности атриовентрикулярного узла. Препарат эффективен при суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии, в том числе ассоциированной с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта (WPW). Рекомендуемый режим применения у взрослых представлен в табл. 4.29, у детей — в табл. 4.31. Кор-

рекции дозы пожилым пациентам не требуется. Действие препарата, вводимого внутривенно болюсно, начинается немедленно. $T_{1/2}$ аденозина составляет менее 10 с. Препарат метаболизируется в эритроцитах, клетках эндотелия сосудов до неактивного инозина и аденозинмонофосфата.

Таблица 4.31

Рекомендуемый режим применения аденозина в педиатрии

Новорожденные	1 месяц — 12 лет	12–18 лет
Внутривенно болюсно в дозе 50–100 мкг/кг, при необходимости введение повторяют каждые 2 мин, повышая дозу на 50 мкг/кг до окончания приступа или до максимальной однократной дозы — 300 мкг/кг*	Внутривенно болюсно в дозе 50–100 мкг/кг. При необходимости введение повторяют каждые 2 мин, повышая дозу на 50 мкг/кг до окончания приступа или до максимальной однократной дозы 500 мкг/кг*	Внутривенно болюсно в дозе 3 мг. При необходимости введение повторяют через 1–2 мин в дозе 6 мг, при отсутствии эффекта — 12 мг*

* Дозу повышать нельзя при развитии выраженной атриовентрикулярной блокады.

Аденозин может вызывать дозозависимое отрицательное хронотропное и дромотропное действие и способствовать развитию аритмий (синусовая тахикардия, брадикардия, экстрасистолия), которые в связи с коротким $T_{1/2}$ препарата продолжаются несколько минут. Другие **побочные эффекты** аденозина: головная боль, головокружение, боли в животе, тошнота, рвота. У больных бронхиальной астмой возможно развитие бронхоспазма. Эффекты аденозина потенцирует дипиридамол. Угнетение атриовентрикулярной проводимости, вызываемой аденозином, может также усиливать карбамазепин.

Противопоказания к применению аденозина: гиперчувствительность, атриовентрикулярная блокада 2–3-й степени (за исключением пациентов с искусственным водителем ритма), синдром слабости синусового узла (за исключением пациентов с искусственным водителем ритма), желудочковая тахикардия.

В период *беременности* препарат вследствие быстрого метаболизма не оказывает какого-либо влияния на плод. В грудное молоко не проникает. Пациентам *пожилого возраста* в связи с потенциальными нарушениями функций сердца, сопутствующими

щими заболеваниями и ЛС аденозин следует назначать с осторожностью, так как возможны нарушения гемодинамики, развитие тяжелой брадикардии или АВ-блокады.

Препараты калия применяют при гипокалиемии, интоксикации сердечными гликозидами (см. табл. 4.29). При уровне калия > 8 ммоль/л возможно развитие брадикардии, угнетения синовентрикулярной проводимости, АВ-блокады и асистолии.

Развитию желудочковых аритмий также способствует внутриклеточный дефицит ионов магния. Ионы Mg^{2+} активируют Na^+/K^+ -АТФазу, увеличивая содержание внутриклеточного калия. Магний угнетает проведение по АВУ и подавляет ранние постдеполяризации, которые считают причиной возникновения аритмии *torsades de pointes*. **Магния сульфат для внутривенного введения** эффективен при купировании *torsades de pointes* даже при нормальном содержании магния в организме (см. табл. 4.29).

Глава 5

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Ушкалова Е.А.

5.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Под термином «легочная гипертензия» (ЛГ) объединяют группу состояний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления и приводящих к развитию правожелудочковой недостаточности и преждевременной смерти. Критерием диагностики ЛГ является повышение среднего давления в легочной артерии в покое более 25 мм рт. ст. и/или при физической нагрузке более 30 мм рт. ст. при давлении заклинивания в легочных капиллярах ≤ 15 мм рт. ст.

Согласно последней классификации, принятой в 2015 г., выделяют пять основных групп ЛГ, каждая из которых включает несколько подгрупп (табл. 5.1).

Таблица 5.1

Классификация легочной гипертензии

Группа ЛГ	Подгруппа ЛГ
1. Легочная артериальная гипертензия	1.1. Идиопатическая 1.2. Наследственная 1.2.1. Мутация BMPR2 1.2.2. Другие мутации 1.3. Индуцированная приемом лекарств и токсинов 1.4. Ассоциированная с: 1.4.1. Системными заболеваниями соединительной ткани 1.4.2. ВИЧ-инфекцией 1.4.3. Портальной гипертензией

Продолжение ↗

Окончание табл. 5.1

Группа ЛГ	Подгруппа ЛГ
	1.4.4. Врожденными пороками сердца 1.4.5. Шистосомозом 1'. Веноокклюзионная болезнь легких и/или легочный капиллярный гемангиоматоз 1'.1. Идиопатическая 1'.2. Наследственная 1'.2.1. Мутация EIF2AK4 1'.2.2. Другие мутации 1'.3. Индуцированная приемом лекарств, токсинов и радиацией 1'.4. Ассоциированная с: 1'.4.1. Системными заболеваниями соединительной ткани 1'.4.2. ВИЧ-инфекцией
2. ЛГ вследствие патологии левых камер сердца	2.1. Систолическая дисфункция ЛЖ 2.2. Диастолическая дисфункция ЛЖ 2.3. Клапанные пороки 2.4. Врожденная/приобретенная обструкция входного/выходного тракта ЛЖ и врожденные кардиомиопатии 2.5. Врожденные/приобретенные стенозы легочных вен
3. ЛГ вследствие патологии легких и/или гипоксии	3.1. Хроническая обструктивная болезнь легких 3.2. Интерстициальная болезнь легких 3.3. Другие заболевания легких со смешанным рестриктивным и обструктивным компонентами 3.4. Нарушения дыхания во время сна 3.5. Альвеолярная гиповентиляция 3.6. Хроническое пребывание в условиях высокогорья 3.7. Пороки развития легких
4. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ и другие виды обструкции легочной артерии	4.1. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ 4.2. Другие виды обструкции легочной артерии: 4.2.1. Ангиосаркома 4.2.2. Другие внутрисосудистые опухоли 4.2.3. Артериит 4.2.4. Врожденные стенозы легочных артерий 4.2.5. Паразиты (гидатидиоз)
5. ЛГ с неясными и/или множественными механизмами	5.1. Гематологические нарушения: хроническая гемолитическая анемия, миелопролиферативные заболевания, спленэктомия 5.2. Системные заболевания: саркоидоз, легочный гистиоцитоз, лимфангиолейомиоматоз, нейрофиброматоз 5.3. Метаболические заболевания: болезнь накопления гликогена, болезнь Гоше, заболевания щитовидной железы 5.4. Другие: опухолевая тромботическая микроангиопатия легких, фиброзирующий медиастенит, хроническая почечная недостаточность (с/без диализа), сегментарная ЛГ

Примечание: BMPR2 — рецептор 2-го типа костного морфогенного протеина, EIF2AK4 — эукариотический иницирующий трансляцию фактор 2 α -киназы 4.

В зависимости от тяжести заболевания в соответствии с классификацией, предложенной ВОЗ в 1998 г., выделяют четыре функциональных класса ЛГ (табл. 5.2).

Таблица 5.2

Функциональные классы легочной гипертензии

Функцио- нальный класс	Описание
I	Отсутствие ограничения физической активности. Обычная физическая активность не вызывает одышку, слабость, боль в груди и головокружение
II	Небольшое снижение физической активности. Комфорт в покое, но появление одышки, слабости, боли в груди и головокружения при обычной физической активности
III	Выраженное ограничение физической активности. Небольшая физическая нагрузка вызывает появление одышки, слабости, боли в груди и головокружения
IV	Любая физическая нагрузка вызывает появление одышки, слабости, боли в груди и головокружения. Одышка или слабость могут присутствовать в покое, дискомфорт возрастает при минимальной нагрузке

Причины ЛГ разнообразны. Самой широко распространенной причиной ЛГ в мире является шистосомоз: ЛГ диагностируют у 7% пациентов с гепатоспленическим шистосомозом. Установлено достаточно много генетических и экзогенных факторов, способствующих развитию ЛГ и обуславливающих разнообразие механизмов, вовлеченных в ее патогенез (рис. 5.1). В качестве ключевого патогенетического звена ЛГ в настоящее время рассматривают эндотелиальную дисфункцию легочных сосудов, приводящую к нарушению равновесия между эндогенными вазоконстрикторами (тромбоксан A_2 и эндотелина-1) и вазодилаторами (оксид азота и простациклин). Повышенная продукция мощных вазоконстрикторов и снижение образования вазодилаторов вызывают повышение сосудистого тонуса и ремоделирование сосудистой стенки, что приводит к стойкому повышению резистентности легочных сосудов и клиническим проявлениям легочной гипертензии.

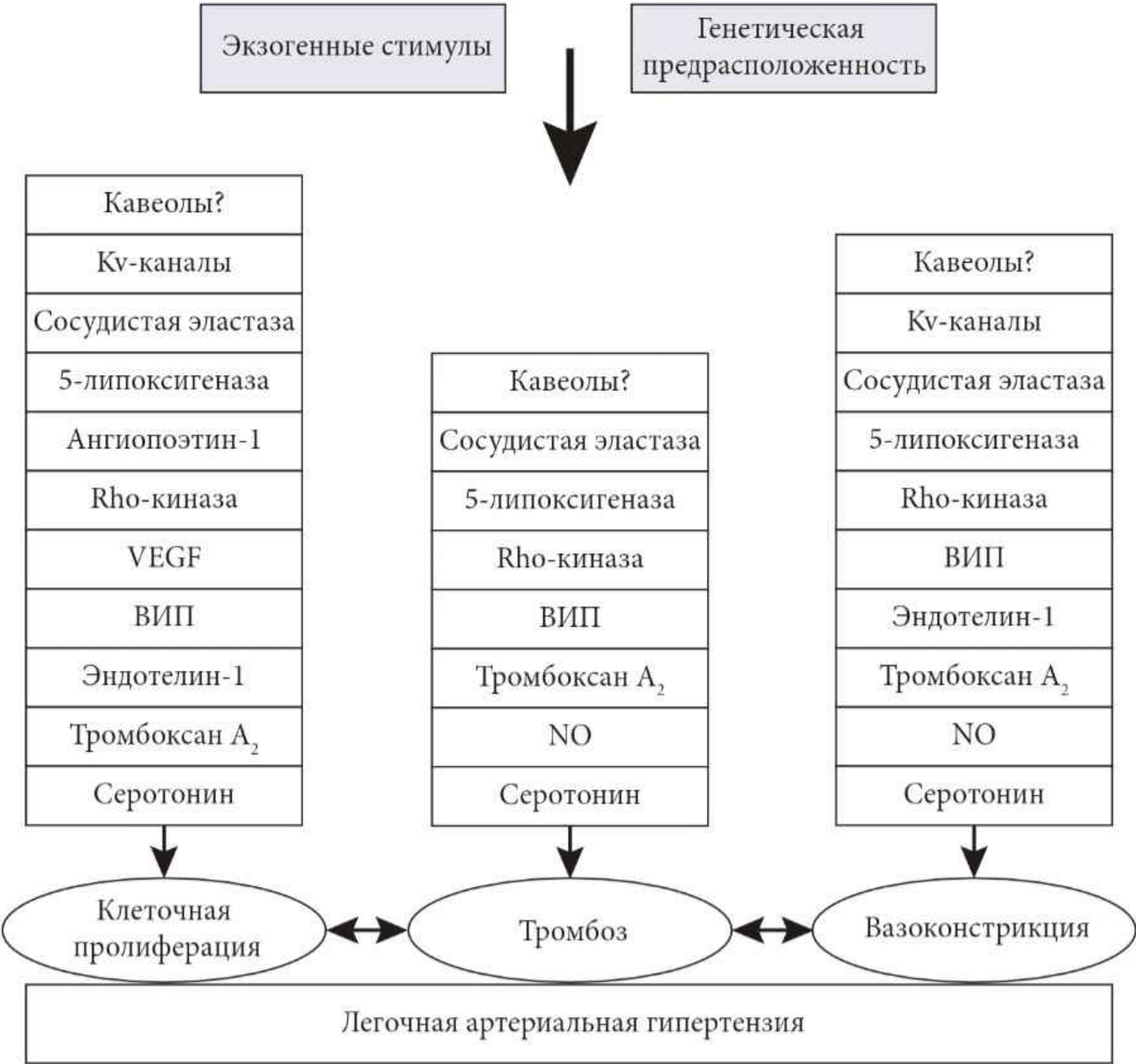


Рис. 5.1. Современные представления о патогенезе легочной гипертензии (Raja S.G., Raja S.M., 2011)

VEGF — фактор роста эндотелия сосудов; ВИП — вазоактивный интестинальный пептид

5.2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Общую распространенность ЛГ трудно определить в связи с гетерогенностью заболевания и его недостаточной диагностикой. В неэндемичных по шистосомозу географических регионах распространенность ЛГ, главным образом идиопатической, составляет 6,6–26 на 1 млн взрослого населения. В настоящее время считается, что около 10% случаев заболевания наследственные, однако ожидается, что их доля значительно увеличится при более широком внедрении в медицинскую практику генетического тестирования.

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) рассматривается как редкое осложнение острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), которое развивается в среднем у 4% европейцев и американцев и 10% японцев, выживших после ТЭЛА. Поскольку эпизод острой ТЭЛА имеется в анамнезе лишь у 25–75% пациентов с верифицированным диагнозом ХТЭЛГ, ее истинная частота может быть значительно выше. В исследованиях, проведенных в Великобритании в последние годы, распространенность ХТЭЛГ составила 12,3–16,6 случая на 1 млн населения, что значительно превышает данные, полученные в более ранних исследованиях, проведенных в европейских странах: 0,9–1,75 на 1 млн населения, что, по-видимому, связано с улучшением диагностики, старением населения и как следствие повышением распространенности коморбидности и других факторов риска развития ХТЭЛГ, в том числе онкологических и хронических воспалительных заболеваний, особенно воспалительных заболеваний кишечника и остеомиелита, миелодиспластического синдрома, заместительной терапии гормонами щитовидной железы, спленэктомии в анамнезе, инфицированных вентрикулоатриальных шунтов, центральных внутривенных катетеров или электродов электрокардиостимуляторов. По данным Самарского центра ЛГ, доля ХТЭЛГ в общей структуре ЛГ достигает 24,7%.

Прогноз при ЛГ вариабелен и зависит от этиологии, тяжести заболевания и его лечения. При отсутствии терапии медиана выживаемости пациентов с ЛАГ составляет 2,8 года, с ХТЭЛГ без гемодинамических признаков правожелудочковой недостаточности — 4,3 года, с правожелудочковой недостаточностью — 1,7 года.

Женщины, страдающие ЛГ, должны избегать наступления беременности, так как это может привести к угрожающему жизни обострению болезни, в том числе развитию сердечной недостаточности, инсульта, смерти матери и плода.

5.3. ЛЕЧЕНИЕ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Цели лечения ЛГ — улучшение симптомов заболевания, повышение качества жизни пациента и улучшение выживаемости. Тера-

пию следует назначать на ранних стадиях до возникновения необратимых изменений в легочном сосудистом русле. Первичная терапия по возможности должна быть направлена на причину заболевания. Поскольку у большинства пациентов группы 1 она неизвестна, им необходима патогенетическая (специфическая) терапия. Первичная терапия пациентов группы 2 включает в себя лечение соответствующего заболевания сердца. У пациентов группы 3 единственным вмешательством с доказанным благоприятным влиянием на смертность является оксигенотерапия. «Золотой стандарт» терапии ХТЭЛГ — хирургическое лечение (легочная тромбэндартерэктомия), позволяющее полностью излечить заболевание у значительной части пациентов. У неоперабельных больных с ХТЭЛГ, доля которых составляет около 40%, а также у пациентов с рецидивом заболевания после хирургического вмешательства основным методом лечения служит специфическая фармакотерапия.

Всем группам больных ЛГ (с учетом соотношения польза/риск у конкретного пациента) показана поддерживающая терапия (оксигенотерапия, назначение диуретиков, антикоагулянтов и сердечных гликозидов). Рекомендации по поддерживающей терапии ЛАГ представлены в табл. 5.3.

Таблица 5.3

Рекомендации по поддерживающей терапии ЛАГ (2015)

Рекомендации	Класс	Уровень
Лечение <i>диуретиками</i> рекомендовано пациентам с ЛАГ, у которых есть признаки правожелудочковой недостаточности и задержки жидкости	I	C
Непрерывная <i>долгосрочная терапия кислородом</i> рекомендована пациентам с ЛАГ, давление O_2 в артериальной крови которых ниже 8 кПа (60 мм рт. ст.)	I	C
<i>Оральная антикоагулянтная терапия</i> может быть рассмотрена у пациентов с идиопатической ЛАГ, наследственной ЛАГ и ЛАГ, связанной с приемом анорексигенных препаратов	IIb	C
<i>Коррекция анемии и/или дефицита железа</i> может быть рассмотрена у пациентов с ЛАГ	IIb	C
Использование иАПФ, БРА, β -блокаторов и ивабрадина не рекомендовано у пациентов с ЛАГ, за исключением случаев, когда их прием необходим в связи с коморбидными состояниями (АГ, ИБС, левожелудочковая недостаточность)	III	C

Кислород позволяет снизить гипоксию и как следствие вазоконстрикцию сосудов малого круга кровообращения. Оксигенотерапию назначают всем больным гипоксией, хотя формально ее эффективность доказана лишь у пациентов группы 3. Сатурацию крови рекомендуется поддерживать на уровне выше 90%.

Использование антикоагулянтов обусловлено в основном сведениями о нарушении коагуляции и фибринолиза у больных с ЛГ, а также данными аутопсии о высокой распространенности у них тромботических поражений. Кроме того, у больных ЛГ имеются неспецифические факторы риска венозной тромбоэмболии, такие как сердечная недостаточность и ограничение двигательной активности. Антикоагулянты показаны пациентам группы 4 (ХТЭЛГ), однако данные о необходимости их назначения пациентам других групп противоречивы. При назначении антикоагулянтов рекомендуется тщательно взвешивать их потенциальную пользу и риск кровотечения, особенно у пациентов с портолегочной ЛГ и выраженным расширением вен пищевода. Большинство экспертов не рекомендуют применение антикоагулянтов у пациентов с ЛГ, ассоциированных с системной склеродермией.

В связи с ограниченным опытом применения новых оральных антикоагулянтов из группы прямых ингибиторов тромбина или Ха-фактора, препаратом выбора у больных ЛГ остается варфарин. Полного консенсуса о целевом МНО при применении варфарина у пациентов с ЛГ нет. В Северной Америке рекомендуют поддерживать МНО на уровне 1,5–2,5, в Европе — 2,0–3,0. Риск развития серьезных кровотечений, включая геморрагический инсульт, примерно одинаков при МНО 2,5–4,5, но резко повышается при МНО выше 5. Он может отличаться у пациентов с разными формами ЛГ. В одном из исследований риск кровотечений составил при ЛГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани, 19 случаев на 100 пациенто-лет по сравнению с 5,4 и 2,4 случаями на 100 пациенто-лет соответственно у пациентов с идиопатической ЛАГ и ХТЭЛГ.

Для симптоматической терапии лицам с правожелудочковой недостаточностью и клиническими проявлениями застоя кровообращения (гепатомегалия, асцит, выраженные отеки нижних конечностей, отек легких) рекомендуют пероральные петлевые

диуретики — фуросемид, этакриновую кислоту, торасемид или буметанид. К основному препарату можно добавить антагонист альдостерона. Дозы диуретиков необходимо тщательно титровать, так как возможно развитие гиповолемии, влекущей за собой снижение сердечного выброса, ухудшение оксигенации тканей, гипотонии и подчас развитие шока. Диуретики могут вызывать гипокалиемию и как следствие аритмии, а также метаболический ацидоз, способствующий угнетению вентиляции.

Иногда может потребоваться внутривенное болюсное или инфузионное введение мочегонных препаратов. Предпочтение следует отдавать постоянной инфузии, которая лучше переносится с гемодинамической точки зрения пациентами с пограничными уровнями АД. В период лечения диуретиками нужно контролировать уровень электролитов в сыворотке крови и функцию почек.

При очень высоком давлении в правом желудочке, приводящем к неэффективности диуретиков, может быть полезна ультрафильтрация крови.

Для профилактики и лечения суправентрикулярных аритмий, ассоциирующихся с правожелудочковой недостаточностью, показан дигоксин (см. гл. 2). Дигоксин также повышает фракцию выброса левого желудочка у пациентов группы 3 с ХОБЛ и бивентрикулярной недостаточностью, однако эти пациенты могут быть более чувствительны к дигиталисной интоксикации, поэтому требуют тщательного наблюдения. У больных с правожелудочковой недостаточностью применение дигоксина ассоциируется с кратковременным благоприятным эффектом на гемодинамику, правда, неизвестно, приводят ли эти эффекты к клинически значимому влиянию на ремоделирование желудочка или к улучшению выживаемости в отдаленном периоде.

5.4. СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

К препаратам специфической терапии ЛГ относят блокаторы кальциевых каналов, аналоги простагличина, агонисты IP-рецепторов, ингибиторы эндотелиновых рецепторов, ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5) и стимуляторы гуанилатциклазы.

Блокаторы кальциевых каналов (см. гл. 1) применяют для лечения ЛГ с середины 1980-х годов. Основанием для их использования стали патогенетические изменения, происходящие при идиопатической ЛГ, — гипертрофия и гиперплазия гладкомышечных клеток, вазоконстрикция. Рандомизированных контролируемых исследований препаратов этой группы у пациентов с ЛГ не проводилось. В одноцентровых нерандомизированных неконтролируемых исследованиях применение блокаторов кальциевых каналов у больных идиопатической ЛГ ассоциировалось с улучшением выживаемости. У пациентов, получавших препараты этой группы, 5-летняя выживаемость составила 94% по сравнению с 55% в контрольной группе, получавшей комбинированную терапию, не включавшую блокаторы кальциевых каналов. Однако в последние годы получено достаточно много данных, свидетельствующих о том, что пользу от применения препаратов этой группы может получить лишь небольшое число пациентов с идиопатической ЛАГ (10–15%) с положительным результатом вазореактивного теста. Напротив, при большинстве ассоциированных форм ЛАГ, включая ЛАГ, ассоциированную с заболеваниями соединительной ткани, ВИЧ-инфекцией, портальной гипертензией и веноокклюзионной болезнью/легочным капиллярным гемангиоматозом, даже у больных с положительными результатами вазореактивного теста, редко наблюдается адекватный терапевтический ответ на длительную терапию препаратами этой группы. Пациентам, не прошедшим пробы с вазодилататором или с негативным ответом при проведении этих проб, блокаторы кальциевых каналов не рекомендуются в связи с риском развития тяжелых побочных эффектов (гипотензия, обморок, правожелудочковая недостаточность) и низкой вероятностью эффективности. У 10–14% больных идиопатической ЛАГ применение блокаторов кальциевых каналов ассоциировалось с развитием синдрома Рея.

Выбор конкретного препарата зависит от исходной частоты сердечных сокращений. У пациентов с относительной брадикардией предпочтение рекомендуется отдавать нифедипину и амлодипину, с тахикардией — дилтиазему. Назначения верапамила в связи с потенциальным отрицательным инотропным

эффектом рекомендуется избегать. Лечение следует начинать с низкой дозы (например, 30 мг нифедипина в лекарственной форме с медленным высвобождением действующего вещества 2 раза в сутки, 60 мг дилтиазема 3 раза в сутки или 2,5 мг амлодипина 1 р./сут), а затем постепенно и с осторожностью повышать ее до максимально переносимой.

Нежелательные реакции блокаторов кальциевых каналов у пациентов с ЛГ возникают часто. Большинство НР обусловлены их мощными сосудорасширяющими свойствами. Факторами, ограничивающими повышение дозы, как правило, служит развитие системной гипотензии и отеков нижних конечностей. Следует иметь в виду, что блокаторы кальциевых каналов могут приводить к ухудшению функции правого желудочка.

Нифедипин короткого действия обладает неблагоприятными фармакокинетическими свойствами и чаще, чем препараты пролонгированного действия, вызывает НР, особенно гипотонию, поэтому назначаться не должен.

В период лечения блокаторами кальциевых каналов необходимо тщательно мониторировать их эффективность и безопасность. Первую оценку эффективности терапии следует проводить через 3–4 месяца после начала лечения. Если у больного с положительным результатом вазореактивного теста не удастся достичь улучшения состояния (переход в функциональный класс I или II), рекомендуется добавить ему препараты других групп или перевести на другую терапию.

5.5. ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОСНОВНЫЕ СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ, ВОВЛЕЧЕННЫЕ В ПАТОГЕНЕЗ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Основные сигнальные пути, вовлеченные в патогенез ЛГ, и ЛС, влияющие на эти пути, представлены в табл. 5.4.

5.5.1. Препараты, влияющие на сигнальный путь простациклина

Препараты, влияющие на сигнальный путь простациклина, включают две подгруппы:

Таблица 5.4

Сигнальные пути, вовлеченные в патогенез легочной гипертензии, и фармакологические группы, влияющие на эти пути

Сигнальный путь	Фармакологическая группа	Механизм действия
Дефицит эндогенного простациклина	Простаноиды (илопрост, трепростинил, эпопростенол)	Синтетические аналоги простациклина. Вызывают вазодилатацию, преимущественно легочных артериальных сосудов, снижают агрегацию, адгезию и активацию тромбоцитов
	Агонисты IP-рецепторов (селексилаг)	Селективно стимулируют рецепторы к простациклину (IP-рецепторы), вызывая вазодилатацию и угнетая пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки
Активация системы эндотелина-1	Блокаторы эндотелиновых рецепторов	Устраняют сосудосуживающее и митогенное действие эндотелина-1 посредством связывания с рецепторами типа А (гладкая мускулатура легочных сосудов) и В (гладкая мускулатура и эндотелий сосудов)
Дефицит оксида азота	Ингибиторы ФДЭ-5 (силденафил, тадалафил)	Ингибируя фосфодиэстеразу-5 — фермент, катализирующий гидролиз цГМФ, увеличивают содержание цГМФ в гладкомышечных клетках легочных сосудов и вызывают их расширение
	Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат)	Стимулирует растворимую гуанилатциклазу — ключевой внутриклеточный фермент в NO-сигнальном пути, принимающий участие в синтезе цГМФ. Увеличение концентрации цГМФ приводит к вазодилатационным, антипролиферативным, антифибротическим и противовоспалительным эффектам. Имеет двойной механизм действия: сенситилизует цГМФ к эндогенному NO путем стабилизации связи NO—цГМФ и непосредственно независимо от NO стимулирует растворимую гуанилатциклазу через другой участок связи. Способность риоцигуата увеличивать синтез цГМФ независимо от оксида азота представляется весьма важной особенностью механизма действия препарата, поскольку ЛГ ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией и нарушением синтеза оксида азота

- 1) простаноиды (синтетические аналоги простаглицлина: эпопростенол, трепростинил и илопрост);
- 2) непростаноидные антагонисты рецептора к простаглицлину (селексипаг).

Благоприятный эффект **простаноидов** при ЛГ обусловлен их сосудорасширяющими, антиагрегационными и антипролиферативными свойствами. Первым препаратом этой группы, зарегистрированным для лечения ЛГ, был аналог простаглицлина (простаглицлина I₂) **эпопростенол**. В клинических исследованиях с участием пациентов с идиопатической ЛАГ эпопростенол приводил к снижению давления в легочной артерии в среднем на 8%, улучшению толерантности к физической нагрузке и гемодинамических показателей, а также к повышению выживаемости в отдаленном периоде. Одно-, двух- и трехлетняя выживаемость составила 87,8, 76,3 и 62,8% соответственно, что достоверно превышало ожидаемую выживаемость, рассчитанную на основании исторического контроля (58,9, 46,3 и 35,4% соответственно). Улучшение 1-, 2- и 3-летней выживаемости при применении эпопростенола в том числе наблюдалось у пациентов с наиболее тяжелыми формами заболевания (сатурация крови из легочной артерии менее 63%).

Благоприятный эффект эпопростенола был также продемонстрирован у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца, заболеваниями соединительной ткани, портальной гипертензией и ВИЧ-инфекцией. По результатам метаанализа, внедрение эпопростенола в медицинскую практику позволило повысить 5-летнюю выживаемость с 34 до 67% (Galiè M. et al., 2009). В клинических исследованиях эпопростенола в отличие от многих других препаратов принимало участие достаточно большое число пациентов с тяжелым заболеванием, поэтому многие эксперты рассматривают его в качестве препарата первого выбора у больных с IV ФК.

Терапию эпопростенолом рекомендуется проводить только в центрах, имеющих соответствующий опыт, поскольку она сопряжена с рядом сложностей и рисков. Эпопростенол оказывает быстрый эффект, достигая стабильных концентраций в крови менее чем через 30 мин после введения, но имеет очень короткий период полувыведения (< 6 минут), в связи с чем его надо

вводить непрерывно через центральный венозный катетер с помощью инфузионной помпы, что сопряжено с риском развития специфических осложнений — нарушения функционирования инфузионной помпы, обструкции катетера, развития инфекции в месте введения и сепсиса. Раствор эпопростенола сохраняет стабильное состояние при комнатной температуре примерно в течение 8 ч, поэтому его следует поддерживать в охлажденном состоянии. Недостатком эпопростенола также является развитие к нему толерантности, что требует постоянного повышения дозы до максимально переносимой.

Начальная доза эпопростенола обычно составляет 1–2 нг/кг/мин и затем повышается в зависимости от переносимости каждый день или через день на 1–2 нг/кг/мин. После достижения скорости введения 6–10 нг/кг/мин (как правило, в течение 1–2 недель) большинству пациентов для поддержания терапевтического эффекта требуется повышение дозы на 1–2 нг/кг/мин каждые 2–4 недели. Показания к применению эпопростенола и режим его дозирования суммированы в табл. 5.5, фармакокинетические свойства — в табл. 5.6.

Таблица 5.5

Показания к применению и режим дозирования простаноидов и агонистов IP-рецепторов

Препарат	Показания	Режим дозирования
Эпопростенол	Идиопатическая ЛАГ, наследственная ЛАГ и ЛАГ, ассоциированная с заболеваниями соединительной ткани III, IV ФК	<i>Внутривенно</i> : начальная доза — 1–12 нг/кг/мин. Дозу титруют каждую 1–2 недели до получения терапевтического ответа (или дозы, вызывавшей токсичность)
Трепростинил	Идиопатическая ЛАГ, наследственная ЛАГ, ЛАГ, ассоциированная с заболеваниями соединительной ткани II–IV ФК	<i>Внутривенно, подкожно (постоянная инфузия)</i> : начальная доза — 0,625–1,25 нг/кг/мин. Дозу титруют каждую 1–2 недели до получения терапевтического ответа (или дозы, вызывающей токсичность). Титрование дозы: в первые 4 недели — не более 1,25 нг/кг/мин в неделю, затем — не более 2,5 нг/кг/мин в неделю. Опыт применения доз > 40 нг/кг/мин крайне ограничен

Продолжение

Окончание табл. 5.5

Пре- парат	Показания	Режим дозирования
		<p><i>Ингаляционно:</i> начальная доза — 18 мкг 4 раза в сутки, при хорошей переносимости увеличение дозы на 18 мкг каждые 1–2 недели до 54 мкг 4 раза в сутки, при плохой переносимости снижение дозы.</p> <p><i>Внутрь:</i> начальная доза — 0,25 мг 2 раза в сутки во время еды, затем повышение дозы на 0,25–0,5 мг 2 раза в сутки каждые 3–4 дня, при плохой переносимости — более медленное титрование (по 0,125 мг 3 раза в сутки). Максимальная доза определяется переносимостью (в клинических исследованиях — 3,4 мг на 12-й неделе)</p>
Ило- прост	Среднетяжелая и тяжелая идиопатическая и наследственная ЛАГ, ЛАГ, ассоциированная с заболеваниями соединительной ткани или действием лекарственных средств или токсинов; неоперабельная или рецидивирующая ХТЭЛГ	<p><i>Ингаляционно:</i> начальная доза — 2,5 мкг, затем (при хорошей переносимости) по 5 мкг 6–9 р./сут.</p> <p>Не превышать дозу 45 мкг/сут</p>
Се- лекси- паг	Идиопатическая и наследственная ЛАГ, ЛАГ, ассоциированная с заболеваниями соединительной ткани, и ЛГ, ассоциированная с корригированным врожденным пороком сердца II–III ФК	Начальная доза 200 мкг 2 раза в сутки. Дозу титруют каждую 1–2 недели на 200 мкг 2 раза в сутки до получения терапевтического ответа (или дозы, вызывающей токсичность)

Нежелательные реакции при длительном применении препарата наблюдаются часто (табл. 5.7). Наиболее распространены среди них головная боль, приливы, боль в области нижней челюсти, диарея, тошнота, эритематозная сыпь, боль в спине, голенях и стопах. Иногда развивается системная гипотония. Частота и выраженность побочных эффектов зависят от дозы. Максимально переносимая доза для большинства пациентов — 20–40 нг/кг/мин.

Таблица 5.6

Фармакокинетические свойства простаноидов и агонистов IP-рецепторов

Препарат	Путь введения	Биодоступность, %	T _{max}	T _{1/2}	Связь с белками плазмы, %	Vd, л/кг	Метаболизм	Экскреция
Простаноиды								
Илопрост	Ингаляционный, внутривенный	—	В течение 5 мин	20–30 мин	60	0,7–0,8	Преимущественно путем β-окисления боковой карбоксильной цепи с образованием неактивного метаболита	С мочой (68%); с калом (12%)
Трепростинил	Ингаляционный, инъекционный (п/к, в/в), внутрь	64 (ингаляции 18 мкг); 72 (ингаляции 36 мкг); 100 (п/к инфузия)	0,12–0,25 ч (ингаляции 54 мкг); ~10 ч (п/к инфузия)	4 ч	91	14 л/70 кг	В печени, преимущественно с участием CYP2C8	С мочой (79%); с калом (13%). В моче обнаружены 5 метаболитов (10–16%)
Эпопростенол	Внутривенно (постоянная инфузия)	—	—	3–6 мин	—	—	Быстрый гидролиз в крови с образованием 1 неактивного метаболита и 1 метаболита с неизвестной активностью	С мочой (84%); с калом (4%)
Агонисты IP-рецептора								
Селексипаг	Внутрь	нд	1–3 ч (селексипаг) и 3–4 ч (активный метаболит)	0,8–2,5 ч (селексипаг), 6,2–13,5 ч (активный метаболит)	99	нд	Подвергается ферментативному гидролизу ацилсульфонамида печеночной карбоксилазой 1 с образованием активного метаболита, который примерно в 37 раз превосходит по активности селексипаг	С калом (93%). В моче не обнаружен ни сам селексипаг, ни его метаболит

Таблица 5.7

Нежелательные эффекты, противопоказания и предостережения к применению простаноидов и агонистов IP-рецепторов

Препарат	Нежелательные реакции	Противопоказания	Предостережения
Простаноиды			
Эпопростенол	<p><i>Частота > 10%</i></p> <p>Приливы (58%), боль в нижней челюсти (54%), головная боль (49%), мигалгия (44%), диарея (37%), тошнота (32%), рвота (32%), гриппоподобные симптомы (25%), экзема (25%), сыпь (25%), крапивница (25%), гипотензия (16%), тревога (11%), нервозность (11%)</p> <p><i>Частота 1–10%</i></p> <p>Мышечно-скелетная боль (2%), гиперестезия (1%), тахикардия (1%)</p> <p><i>Частота не определена</i></p> <p>Теморрагия, тромбоцитопения</p> <p><i>Данные фармаконадзора</i></p> <p>Анемия, гиперспленизм, спленомегалия, тромбоцитопения, гипертиреоз, печеночная недостаточность, легочная эмболия</p>	<p>Гиперчувствительность.</p> <p>Хроническое применение у пациентов с ХСН вследствие систолической дисфункции левого желудочка.</p> <p>Развитие отека легкого в период титрования стартовой дозы</p>	<p>В целях профилактики тромбоэмболии в период лечения необходимо принимать антикоагулянты (при отсутствии противопоказаний).</p> <p>С осторожностью применять у пациентов с факторами риска кровотечения.</p> <p>Возможно развитие серьезных инфекций кровотока, бессимптомного повышения давления в легочной артерии, развития отека легкого в период титрования стартовой дозы.</p> <p>При резкой отмене или внезапном снижении дозы возможно развитие эффекта отдачи — возобновление ЛГ</p>

Препарат	Нежелательные реакции	Противопоказания	Предостережения
Тре-про-стинил	<p><i>Частота > 10%</i></p> <p>Реакции в месте введения, боль (80–85%), головная боль (27–41%), тошнота (19–22%), диарея (20–30%), вазодилатация (10–20%), боль в нижней челюсти (13%), сыпь (10–20%)</p> <p><i>Частота 1–10%</i></p> <p>Головокружение (9%), отеки (9%), зуд (8%), гипотензия (4%)</p> <p><i>Частота не определена</i></p> <p>Ангioneвротический отек, боль в костях, беспокойство, целлюлит, кровотечения, харканье</p> <p><i>Ингаляционный раствор</i></p> <p>Приливы, головная боль, тошнота, раздражение горла, дискомфорт в носу, кашель</p> <p><i>Данные фармаконадзора</i></p> <p>Диспепсия, рвота, малгия/спазм мышц, артралгия, обморок, боль в конечностях, тромбофлебит при внутривенной инфузии, тромбоцитопения, боль в костях, зуд, головноекружение, генерализованные сыпи, целлюлит</p>	<p><i>Таблетки с медленным высвобождением действующего вещества</i></p> <p>Тяжелое нарушение функции печени (класс С по Чайлду–Пью)</p> <p><i>Инъекционная и ингаляционная лекарственные формы: нет</i></p>	<p>Применение постоянных венозных катетеров ассоциируется с развитием серьезных инфекций кровотока, поэтому их следует использовать лишь у пациентов, не переносящих подкожное введение.</p> <p>Вводить препарат могут лишь опытные специалисты.</p> <p>Резкая отмена может привести к ухудшению симптомов ЛГ.</p> <p>Пациентам с печеночной или почечной недостаточностью необходимо медленное титрование дозы.</p> <p>Угнетает агрегацию тромбоцитов и повышает риск кровотечений, поэтому следует с осторожностью применять одновременно с антикоагулянтами или антиагрегантами.</p> <p>С осторожностью применять у пациентов с гипотонией (может вызывать симптоматическую гипотонию).</p> <p>Ингаляционная терапия не изучалась у пациентов с другими заболеваниями легких (например, с ХОБЛ и бронхиальной астмой), следует тщательно мониторировать пациентов с легочными инфекциями.</p> <p>Не следует принимать таблетки вместе с алкоголем, так как возможно ускорение высвобождения действующего вещества из таблеток.</p> <p>У пациентов с дивертикулезом возможно попадание таблеток в дивертикулы</p>

Препарат	Нежелательные реакции	Противопоказания	Предостережения
Ило-прост	<p><i>Частота > 10%</i></p> <p>Приливы (18%), кашель (39%), гипотония (11%), тошнота (13%), головная боль (30%), боль в нижней челюсти (12%), тризм (12%)</p> <p><i>Частота 1–10%</i></p> <p>Сердцебиение (7%), синкопе (8%), бессонница (8%), рвота (7%), боль в языке (4%), боль в спине (7%), спазмы мышц (6%), повышение уровня ГГТ (6%), кровохаркание (5%), пневмония (4%)</p> <p><i>Частота < 1%</i></p> <p>Почечная недостаточность, бронхоспазм, гиперчувствительность, суправентрикулярная тахикардия</p>	<p>Гиперчувствительность.</p> <p>Состояния, при которых повышен риск кровотечений (в том числе язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, травма, внутричерепное кровоизлияние); тяжелая ИБС или нестабильная стенокардия; инфаркт миокарда в предыдущие 6 месяцев; декомпенсированная сердечная недостаточность при отсутствии надлежащего врачебного контроля; тяжелые аритмии; подозрение на застой крови в легких; цереброваскулярные осложнения (в том числе транзиторная ишемическая атака, инсульт) в предыдущие 3 месяца; ЛГ вследствие легочной веноокклюзионной болезни; врожденные или приобретенные пороки клапанов сердца с клинически значимыми нарушениями функции миокарда, которые не обусловлены ЛГ.</p> <p>Возраст до 18 лет</p>	<p>При снижении дозы или отмене возможно ухудшение симптомов ЛГ. С осторожностью применять у пациентов с другими заболеваниями легких (ХОБЛ, тяжелая бронхиальная астма), при нарушении функции печени и при почечной недостаточности, требующей проведения диализа; при артериальной гипотензии (систолическое АД < 85 мм рт. ст.).</p> <p>Возможно развитие обморока, особенно при физическом напряжении (следует скорректировать дозу и переоценить эффективность).</p> <p>В связи с риском обморока в начале терапии следует мониторировать жизненно важные симптомы.</p> <p>В случае появления признаков отека легких препарат необходимо немедленно отменить</p>

Препарат	Нежелательные реакции	Противопоказания	Предостережения
<i>Антагонисты IP-рецепторов</i>			
Селек- синаг	<p><i>Частота > 10%</i></p> <p>Головная боль (65%), диарея (42%), боль в нижней челюсти (26%), тошнота (33%), рвота (18%), боль в конечностях (17%), миалгия (16%), приливы (12%), артралгия (11%), сыпь (11%)</p> <p><i>Частота 1–10%</i></p> <p>Снижение гемоглобина ниже 10 г/дл (8,6%), анемия (8%), снижение аппетита (6%), гипертиреоз (1%)</p> <p><i>Частота не определена</i></p> <p>Снижение ТТГ (до 0,3 мЕД/мл), симптоматическая гипотония</p>	<p>Одновременное применение с клопидогрелом, абиратероном, гемфиброзилом и другими сильными ингибиторами CYP2C8</p>	<p>При появлении признаков отека легких необходимо исключить развитие легочной веноокклюзионной болезни, которая требует отмены препарата</p>

Преимуществами **трепростинила**, представляющего собой трициклическое бензидиновое производное эпопростенола, перед эпопростенолом являются более длительный период полувыведения (4,5 ч) и удовлетворительная химическая стабильность, позволяющая вводить его при температуре окружающего воздуха не только внутривенно, но и подкожно. Это сопряжено с большим удобством и более высокой безопасностью его применения, в том числе со снижением риска угрозы жизни при внезапном прекращении инфузии.

При внутривенном введении трепростинил вызывает меньше побочных эффектов, чем эпопростенол, однако сравнительных исследований эффективности этих препаратов не проводилось. В свою очередь, подкожное введение, осуществляемое с помощью микроинфузионной помпы и подкожных катетеров, позволяет значительно снизить риск развития инфекционных осложнений по сравнению с внутривенным введением. Эффективность и безопасность трепростинила при подкожном введении у больных со II–IV ФК ЛАГ была показана в двух плацебо-контролируемых РКИ, включая большое двойное слепое исследование с участием 470 пациентов. В открытом исследовании с участием 860 больных ЛАГ 1-летняя выживаемость при подкожном применении трепростинила составила 91%, 4-летняя — 72%. При других формах ЛГ он не изучался.

Непосредственных сравнительных исследований эпопростенола и трепростинила не проводилось, однако, по имеющимся данным, перевод пациентов, получающих эпопростенол, на подкожное или внутривенное введение трепростинила не приводит к снижению эффективности терапии. Если же желаемый эффект от трепростинила не достигнут, пациенты могут быть снова безопасно переведены на эпопростенол. Фактором, ограничивающим подкожное введение трепростинила, особенно в педиатрии, служит болезненность инъекций.

Трепростинил также выпускается в лекарственных формах для ингаляционного и перорального введения (таблетки с замедленным высвобождением действующего вещества). Ингаляционная форма трепростинила зарегистрирована за рубежом для лечения пациентов с ЛАГ III ФК.

Ингаляционная форма трепростинила имеет ряд преимуществ перед аналогичной формой илопроста (см. ниже) — более редкое введение, более короткое время ингаляции, более удобный в использовании небулайзер. Однако непосредственных сравнительных исследований ингаляционных форм трепростинила и илопроста не проводилось.

Регистрация пероральной формы трепростинила основана на результатах двух исследований, в одном из которых через 12 недель после начала лечения в группе трепростинила было отмечено небольшое, но статистически достоверное улучшение показателей теста с 6-минутной ходьбой по отношению к группе плацебо. Лечение пероральным трепростинилом в основном рассматривается в составе комбинированной терапии с препаратами других групп.

Илопрост при ЛГ вводится ингаляционно с помощью небулайзера. В двойном слепом РКИ AIR-1 с участием 203 пациентов с разными формами ЛГ III–IV ФК препарат приводил к улучшению комбинированной конечной точки, включавшей улучшение ФК заболевания и показателя теста с 6-минутной ходьбой по сравнению с плацебо (16,8 против 4,9%). Согласно результатам метаанализа, у больных ЛАГ он проявляет равную эффективность с антагонистом рецепторов эндотелина бозентамом и ингибитором ФДЭ-5 силденафилом, но чаще вызывает серьезные побочные эффекты (He B. et al., 2010). Двухлетняя выживаемость при терапии илопростом составила 87% (по сравнению с ожидаемой 63%), среднее повышение дозы в течение 2 лет — 16%. Препарат показан при идиопатической ЛАГ, наследственной ЛАГ; ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани или индуцированной приемом лекарств или токсинов. Результаты исследования AIR-1, включавшего 57 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ (Olschewski et al., 2002), послужили основанием для регистрации илопроста в России для лечения неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ, правда, в большинстве других стран он не одобрен для применения по данному показанию. В целом илопрост хорошо переносится, в том числе длительно, но может вызывать реактивный бронхоспазм, особенно у детей. Недостаток препарата — необхо-

димось многократного введения в сутки (6–9 раз в течение 10–15 минут).

В целом **простаноиды** рассматриваются в качестве препаратов выбора у лиц с тяжелой идиопатической формой ЛАГ, тем не менее могут назначаться и пациентам с более легкими формами заболевания. Имеющиеся данные позволяют предположить, что они также эффективны при ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани, врожденными пороками сердца, ВИЧ-инфекцией, портолегочной гипертензией и приемом ЛС и токсинов и, возможно, с ХТЭЛГ. Пациентам с IV ФК предпочтение рекомендуется отдавать эпопростенолу, альтернативой может быть внутривенное или подкожное введение трепростинила. Ингаляционные лекарственные формы трепростинила или илопроста могут быть рекомендованы пациентам, не переносящим внутривенные инфузии или отказывающимся от них.

Фармакокинетические параметры, НР, противопоказания, предостережения, лекарственные взаимодействия и особенности применения простаноидов у особых категорий пациентов см. в табл. 5.6–5.9.

Первый представитель группы **агонистов рецептора простациклина (1Р-рецептора) селексипаг**, впервые зарегистрированный в США в декабре 2015 г., отличается от простаноидов высокой селективностью в отношении простациклиновых рецепторов. Сродство селексипага и его активного метаболита к простациклиновым рецепторам в 37 раз превышает таковое простаноидов, в то время как с другими типами простагландиновых рецепторов препарат в терапевтических дозах практически не связывается. Селексипаг выпускается в форме таблеток и обладает более длительным периодом полувыведения, чем простаноиды (см. табл. 5.6). Его эффективность и безопасность у больных ЛАГ была продемонстрирована в плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием 1156 взрослых пациентов. Препарат снижал число госпитализаций, связанных с ЛАГ, и риск прогрессирования заболевания по сравнению с плацебо, но практически не влиял на смертность. Профиль НР в клинических исследованиях селексипага не отличался от такового простаноидов (см. табл. 5.7).

Таблица 5.8

Лекарственные взаимодействия простаноидов и агонистов IP-рецепторов

Препарат	Серьезные взаимодействия	Другие клинически значимые взаимодействия
Простаноиды		
Эпопростенол	Все простаноиды могут вступать в фармакодинамические взаимодействия с локсесидином. В целях профилактики чрезмерной брадикардии и гипотензии одновременного применения с этим препаратом необходимо избегать	С осторожностью применять одновременно с антикоагулянтами и антиагрегантами (повышен риск кровотечений). Изменение дозы может потребоваться при добавлении или отмене ингибиторов СYP2C8 (например, атазанавира, гемфиброзила или ритонавира) или индукторов СYP2C8 (например, карбамазепина, фенобарбитала, фенитоина, рифампицина). Тщательный мониторинг необходим при одновременном применении с 89 ЛС, включая препараты из группы НПВС, антикоагулянтов и антиагрегантов, растительные средства и др.
Трепростинил		Коррекция дозы может потребоваться при добавлении или отмене ингибиторов СYP2C8 (например, атазанавира, гемфиброзила, ритонавира) или индукторов СYP2C8 (например, карбамазепина, фенобарбитала, фенитоина, рифампицина). Тщательный мониторинг необходим при одновременном применении с 30 ЛС
Илопрост		Тщательный мониторинг необходим при одновременном применении с 16 ЛС, в том числе с антигипертензивными препаратами и вазодилататорами, ЛС с антиагрегантными свойствами (НПВС, нитраты, ингибиторы фосфодиэстеразы, ацетилсалициловая кислота), антикоагулянтами (гепарин, производные кумарина)
Антагонисты IP-рецепторов		
Селексапаг	Совместный прием с сильными ингибиторами СYP2C8 (например, гемфиброзилом) может привести к значительному увеличению экспозиции селексапага и его активного метаболита. Противопоказано одновременное применение с гемфиброзилом, клопидогрелом и абиратероном	При одновременном применении с рифампицином экспозиция активного метаболита селексапага может снижаться в 2 раза, что может потребовать увеличения дозы последнего. После отмены рифампицина необходима коррекция дозы селексапага. При одновременном применении с умеренными ингибиторами СYP2C8 (например, терифлуномидом и деферазироксом) возможно увеличение образования активного метаболита и следует рассмотреть вопрос об увеличении интервала дозирования. При назначении селексапага пациентам, получающим умеренный ингибитор СYP2C8, следует снизить дозу селексапага. Тщательный мониторинг необходим при одновременном применении с 55 ЛС

Таблица 5.9

Применение прогестанов и агонистов ГР-рецепторов у особых категорий пациентов

Препарат	Пациенты с почечной недостаточностью	Пациенты с печеночной недостаточностью	Дети	Пожилые	Беременные
Прогестаны					
Эпостенон	нд	нд	Безопасность и эффективность не установлены	Эффективность, безопасность и фармакокинетика не изучались	Недостаточное количество данных
Трестиприл	С осторожностью (медленное титрование дозы)	При тяжелой печеночной недостаточности введение внутривенно, в виде инфузий противопоказано, в виде ингаляций не изучалось. При умеренной печеночной недостаточности рекомендуется избегать введения внутривенно. При легкой-умеренной печеночной недостаточности подкожное введение следует начинать с дозы 0,625 нг/кг/мин, при легкой печеночной недостаточности введение внутривенно следует начинать с дозы 0,125 мг	Безопасность и эффективность не установлены	Эффективность, безопасность и фармакокинетика не изучались	Недостаточное количество данных

Препарат	Пациенты с почечной недостаточностью	Пациенты с печеночной недостаточностью	Дети	Пожилые	Беременные
Илопрост	<p>При клиренсе креатинина > 30 мл/мин коррекции дозы не требуется. Применение препарата у пациентов с клиренсом креатинина ≤ 30 мл/мин не изучалось.</p> <p>В исследовании с внутривенным введением показано, что у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на перитодическом диализе, клиренс препарата (средний клиренс 5 ± 2 мл/мин/кг) значительно ниже, чем у пациентов с почечной недостаточностью, не получающих перитодического диализа (средний клиренс 18 ± 2 мл/мин/кг).</p> <p>Исследований с ингаляционным введением не проводилось</p>	<p>Осторожное титрование начальной дозы (интервал между введениями 3–4 ч).</p> <p>В исследовании с внутривенным введением с участием 8 пациентов с циррозом печени средний клиренс илопроста составил 10 мл/мин/кг (в норме 5 ± 2 мл/мин/кг).</p> <p>Исследований с ингаляционным введением не проводилось</p>	Противопоказан до 18 лет	Эффективность, безопасность и фармакокинетика не изучались	<p>Категория безопасности С.</p> <p>Недостаточное количество данных.</p> <p>В исследованиях на животных показано наличие репродуктивной токсичности. При наступлении беременности следует назначать, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода</p>

Окончание табл. 5.9

Препарат	Пациенты с почечной недостаточностью	Пациенты с печеночной недостаточностью	Дети	Пожилые	Беременные
Антагонисты IP-рецепторов					
Селексапаг	Коррекции дозы пациентам со скоростью клубочковой фильтрации более 15 мл/мин/1,73 м ² не требуется, но титровать с осторожностью. Опыт применения у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин/1,73 м ² отсутствует	Легкая: не требуется коррекции дозы. Умеренная: начинать со стартовой дозы 200 мкг/сут, повышать на 200 мкг/сут с недельным интервалом. Тяжелая: избегать применения	Безопасность и эффективность не установлены	В клиническом исследовании не выявлено различий в эффективности и безопасности у пожилых и более молодых пациентов, однако большую чувствительность пожилых исключить нельзя	Недостаточное количество данных

В Евросоюзе препарат одобрен для лечения ЛАГ II–III ФК, однако, согласно заключению систематического обзора опубликованных исследований, его место в лечении ЛАГ до сих пор не определено, что связано с умеренной эффективностью, недостаточным влиянием на смертность и отсутствием экономических преимуществ перед простаноидами для внутривенного введения (Baker W.L. et al., 2017). Более подробную характеристику препарата см. в табл. 5.5–5.9.

5.5.2. Антагонисты эндотелиновых рецепторов

Антагонисты эндотелиновых рецепторов устраняют эффекты эндотелина-1, которому отводят важную роль в патогенезе ЛГ (см. рис. 5.1). Эндотелин-1 оказывает мощное сосудосуживающее действие (в 100 раз превышающее таковое норадреналина и в 10 раз ангиотензина II), а также комплекс эффектов, ответственных за развитие ремоделирования легочных сосудов, в том числе стимулирует клеточную пролиферацию и дифференцировку клеток, продукцию факторов роста, провоспалительных цитокинов и биологически активных веществ. Высокие концентрации эндотелина-1 обнаружены в легких пациентов группы 1 ЛГ, включая пациентов с идиопатической ЛАГ, склеродермией и врожденными пороками сердца.

Мишенью действия антагонистов эндотелиновых рецепторов служат два типа рецепторов: 1) рецепторы типа А (ET_A), расположенные в гладкомышечных клетках, и 2) рецепторы типа В (ET_B), расположенные в эндотелиальных и гладкомышечных клетках. В соответствии со сродством к этим рецепторам препараты данной группы подразделяют:

- на неселективные антагонисты эндотелиновых рецепторов двойного действия — бозентан и мацитентан;
- селективные антагонисты эндотелиновых рецепторов ET_A — амбризентан и ситаксентан (отозван с рынка в связи с гепатотоксичностью, включая два эпизода с летальными исходами).

Согласно результатам метаанализа 12 РКИ (1471 пациент), антагонисты эндотелиновых рецепторов (бозентан или ситаксентан) улучшали у пациентов с ЛАГ переносимость физической

нагрузки, диспноэ и гемодинамические параметры (давление в легочной артерии, легочное сосудистое сопротивление и сердечный индекс) (Liu C. et al., 2013). Вместе с тем достоверного снижения смертности под их влиянием показать не удалось.

Есть данные, что терапевтический ответ на препараты этой группы подвержен колебаниям в зависимости от пола и расы — улучшение более выражено у женщин, чем у мужчин, и у представителей европеоидной расы, чем негроидной.

Основные НР антагонистов эндотелиновых рецепторов — гепатотоксичность и периферические отеки. Предполагают, что гепатотоксичность обусловлена дозозависимой конкуренцией с желчными солями, приводящей к накоплению последних. Антагонисты эндотелиновых рецепторов следует с осторожностью назначать пациентам с нарушениями функции печени. В период лечения нужно регулярно определять уровень аминотрансфераз, а при их повышении и уровень билирубина. При тяжелых нарушениях функции печени все препараты этой группы противопоказаны.

При применении антагонистов эндотелиновых рецепторов возможно снижение уровня гемоглобина вследствие гемодилюции. Концентрацию гемоглобина надо определять до начала лечения и контролировать в его процессе.

Все препараты обладают тератогенным эффектом и противопоказаны в период беременности. Женщинам репродуктивного возраста они могут назначаться только при обеспечении надежной контрацепции. При этом следует учитывать, что некоторые препараты, например бозентан, могут снижать эффективность гормональных контрацептивов. Для предупреждения наступления беременности во время лечения рекомендуется использовать не менее двух надежных методов контрацепции и ежемесячно проводить тесты на беременность.

В исследованиях на животных длительное применение антагонистов рецепторов эндотелина приводило к развитию тестикулярной канальцевой атрофии яичек и нарушению сперматогенеза. Снижение количества сперматозоидов также отмечалось у мужчин, получающих препараты этой группы. Перед назначением антагонистов рецепторов эндотелина важно предупреждать

пациентов мужского пола об их потенциальном негативном влиянии на фертильность.

Бозентан — «двойной» антагонист эндотелиновых рецепторов (ET_A и ET_B), предназначен для приема внутрь и имеет достаточно благоприятные фармакокинетические свойства, позволяющие применять его два раза в день.

Эффективность бозентана продемонстрирована в многочисленных клинических исследованиях у больных идиопатической ЛАГ. Лечение бозентаном приводило к повышению переносимости физической нагрузки, улучшению ФК, сердечно-легочной гемодинамики и качества жизни пациентов, а также к замедлению прогрессирования заболевания по сравнению с плацебо. В ряде исследований показано существенное улучшение выживаемости пациентов по сравнению с историческим контролем. В одном из них 1- и 2-летняя выживаемость составила при лечении бозентаном 97 и 91% по сравнению с 91 и 84% эпопростенолом. Помимо влияния на выживаемость, по данным открытого исследования, бозентан на 3,49 года по сравнению с историческим контролем увеличивает количество добавленных лет качественной жизни (*quality-adjusted life years*). В мета-анализе (10 РКИ, 1635 пациентов, в том числе 23,9% с ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани, и 18,2% с врожденными заболеваниями сердца) прогнозируемая выживаемость при применении бозентана составила 77,8% в течение 1 года, 67,7% — 2 лет и 59,3% — 3 лет. Есть данные об эффективности бозентана у больных ЛГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, врожденными заболеваниями сердца и заболеваниями соединительной ткани. Бозентан представляется перспективным препаратом для лечения ХТЭЛГ. Согласно результатам мета-анализа, его применение у этих больных ассоциируется с улучшением гемодинамики и, возможно, переносимости физической нагрузки (Vecattini C. et al., 2010). Основная проблема безопасности бозентана — его гепатотоксичность. Повышение уровня трансаминаз отмечается в среднем у 11% больных, оно носит обратимый характер после снижения дозы или отмены препарата. В исследовании BREATHE-1 частота повышения уровня печеночных ферментов составила 14% при применении бозента-

на в дозе 250 мг 2 раза в сутки и 4% в дозе 125 мг 2 раза в сутки (в группе плацебо — 3%). Повышение уровня печеночных ферментов служит основной причиной отмены препарата.

В первые недели лечения бозентаном наблюдается снижение уровня гемоглобина, который стабилизируется примерно через 12 недель после его начала.

У 10–19% больных ЛГ бозентан вызывает периферические отеки. Механизм их развития не до конца ясен. У некоторых пациентов отеки возникают вследствие ухудшения правожелудочковой недостаточности, они также могут быть обусловлены вазодилатацией или влиянием на функцию почечных канальцев.

Результаты клинического исследования показали, что у 8 из 24 пациентов-мужчин с ЛАГ через 3 или 6 месяцев лечения бозентаном отмечалось уменьшение концентрации спермы на 42% и более от исходных значений. Нельзя исключить риск негативного влияния бозентана на сперматогенез у мальчиков.

Амбризентан в отличие от бозентана является селективным антагонистом рецепторов ETA и имеет более длительный период полувыведения (9–15 ч), позволяющий вводить его 1 р./сут. В плацебо-контролируемых РКИ с участием пациентов с идиопатической ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани (II–IV ФК), препарат в дозах от 2,5 мг до 10 мг/сут приводил к повышению толерантности к физической нагрузке, улучшению гемодинамических показателей, качества жизни больных и ФК, предотвращению клинического ухудшения и прогрессирования заболевания. Однако в исследовании с участием пациентов с идиопатическим легочным фиброзом лечение амбризентаном ассоциировалось с повышенным риском прогрессирования заболевания и повышением частоты госпитализаций, в связи с чем этим пациентам он противопоказан.

Амбризентан реже других антагонистов эндотелиновых рецепторов вызывает гепатотоксические реакции. В ряде клинических исследований их частота составила менее 1%, вместе с тем в этих исследованиях частота повышения уровня печеночных ферментов у пациентов группы плацебо также была очень низкой. Амбризентан реже бозентана вступает в клинически значимые лекарственные взаимодействия.

Мацитентан и его активный метаболит — неселективные антагонисты эндотелиновых рецепторов, связывающиеся с рецепторами ET_A и ET_B. В плацебо-контролируемых клинических исследованиях терапия мацитентаном приводила к улучшению толерантности к физической нагрузке, снижению легочного сосудистого сопротивления, повышению сердечного индекса, улучшению ФК ЛАГ и повышению качества жизни пациентов. Риск развития первичной комбинированной конечной точки (заболеваемость и смертность, связанные с ЛАГ) на фоне лечения препаратом снижался на 45%. Клинический эффект отмечался уже на ранних сроках лечения и не зависел от возраста, пола, расы, страны проживания, этиологии заболевания, вида сопутствующего лечения, а также выраженности симптомов ЛАГ (I–II или III–IV ФК).

Частота развития нарушений функции печени и периферических отеков при применении мацитентана не отличалась от таковой в группе плацебо, но он чаще вызывал назофарингит (15 против 10%) и анемию (8–13 против 3%).

Более подробная характеристика препаратов из группы антагонистов эндотелиновых рецепторов представлена в табл. 5.10–5.15.

Таблица 5.10

Показания к применению и дозирование антагонистов эндотелиновых рецепторов у взрослых

Препарат	Показания к применению	Дозировка
Бозентан	Лечение ЛАГ II–IV ФК у взрослых и детей старше 3 лет, включая пациентов: <ul style="list-style-type: none">• с идиопатической и наследственной ЛАГ;• ЛАГ на фоне склеродермии при отсутствии значимого интерстициального поражения легких;• ЛАГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца, и в частности с нарушениями показателей гемодинамики по типу синдрома Эйзенменгера	Начальная доза: 62,5 мг 2 р./сут в течение 4 недель, затем повышение дозы до поддерживающей — 125 мг 2 р./сут
Амбризентан	Для лечения ЛАГ II–III ФК, включая пациентов: <ul style="list-style-type: none">• с идиопатической и наследственной ЛАГ;• ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани	5–10 мг 4 р./сут

Продолжение ➞

Окончание табл. 5.10

Препарат	Показания к применению	Дозировка
Мацитен-тан	Для длительного лечения в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии у взрослых пациентов с II–III ФК ЛАГ, включая пациентов: <ul style="list-style-type: none">• с идиопатической и наследственной легочной ЛАГ;• ЛАГ и компенсированным врожденным неосложненным пороком сердца;• ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани	10 мг 1 р./сут

Таблица 5.11

Рекомендации по дозированию бозентана детям старше 3 лет

Возраст и масса тела	Доза в первые 4 недели	Поддерживающая доза (после 4 недель)
> 12 лет и > 40 кг	62,5 мг 2 р./сут	125 мг 2 р./сут
> 12 лет и < 40 кг	62,5 мг 2 р./сут	62,5 мг 2 р./сут
≤ 12 лет:		
≥ 4–8 кг	16 мг 2 р./сут	16 мг 2 р./сут
> 8–16 кг	32 мг 2 р./сут	32 мг 2 р./сут
> 16–24 кг	48 мг 2 р./сут	48 мг 2 р./сут
> 24–40 кг	64 мг 2 р./сут	64 мг 2 р./сут

5.5.3. Препараты, влияющие на сигнальный путь оксида азота

Оксид азота (NO) — мощный эндогенный вазодилататор, обладающий селективностью в отношении малого круга кровообращения. Он синтезируется из аргинина в клетках сосудистого эндотелия и диффундирует в прилегающие клетки гладкой мускулатуры сосудов, где активирует растворимую (цитозольную) гуанилатциклазу — гемсодержащий фермент, состоящий из двух субъединиц, при связывании которого с оксидом азота образуется циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). Последний активирует зависимую от цГМФ протеинкиназу, регулирующую концентрацию ионов кальция в цитозоле. В результате изменяется сократимость актин-миозинового комплекса и развивается вазодилатация. Помимо вазодилатации, накопление цГМФ способствует угнетению воспаления, пролиферации и тромбообразования (рис. 5.2).

Таблица 5.12

Фармакокинетика антагонистов эндотелиновых рецепторов

Препарат	Путь введения	Биодоступность, %	T _{max} , ч	T _{1/2}	Связь с белками плазмы, %	Vd, л	Метаболизм	Экскреция
Амбризентан	Внутрь	нд	2	9	99	нд	Субстрат (CYP3A4, CYP2C19, UGTs (1A9S, 2B7S и 1A3S))	Преимущественно через кишечник с желчью
Бозентан	Внутрь (диспергируемые таблетки)	50	3–5	5–8	> 98	18	С участием CYP2C9 (активные и неактивные метаболиты)	Преимущественно с калом
Маци- тентан	Внутрь	нд	8	16 (маци- тентан), 48 (активный метаболит)	> 99	50 (маци- тентан), 40 (активный метаболит)	Преимущественно окислительного депропилирования сульфамидной группы при участии изоферментов цитохрома P450 CYP3A4 (99%) и в меньшей степени изоферментов CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19 с образованием активного метаболита (активность сопоставима с маци- титаном)	Около 50% принятой дозы выводится почками

Таблица 5.13

Нежелательные реакции, противопоказания и предостережения к применению антагонистов эндотелиновых рецепторов

Препарат	Нежелательные реакции	Противопоказания	Предостережения
Амбризентан	<p><i>Частота > 10%</i></p> <p>Периферические отеки (17%); головная боль (15%).</p> <p><i>Частота 1–10%</i></p> <p>Заложенность в носу (6%); сердцебиения (5%); запор (4%); одышка (4%); приливы (4%); боль в животе (3%); назофарингит (3%); синусит (3%).</p> <p><i>Данные фармаконадзора</i></p> <p>Анемия; головокружение; утомляемость; задержка жидкости; сердечная недостаточность (ассоциированная с задержкой жидкости); тошнота; рвота; повышение уровня аминотрансфераз (АЛТ, АСТ); гиперчувствительность (например, ангионевротический отек, сыпь); симптоматическая гипотония; гепатотоксичность; печеночная недостаточность</p>	<p>Гиперчувствительность.</p> <p>Идиопатический легочный фиброз с вторичной ЛГ или без нее.</p> <p>Тяжелая печеночная недостаточность, повышение активности печеночных трансаминаз (АСТ и/или АЛТ) более чем в 3 раза от ВГН.</p> <p>Беременность.</p> <p>Применение у женщин репродуктивного возраста, не пользующихся надежными методами контрацепции.</p> <p>Период грудного вскармливания.</p> <p>Возраст до 18 лет</p>	<p>Женщины детородного возраста должны принять эффективные меры контрацепции в период лечения и в течение 1 месяца после его завершения.</p> <p><i>Ограничения к применению:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• нарушение функции печени (длительное повышение ассоциируется с редкими случаями цирроза печени);• совместное применение с циклоспорином или ингибиторами СYP3A4 или CYP2C19 (клинически значимая анемия). <p><i>Препарат следует отменить, если в процессе лечения наблюдается:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• клинически значимое уменьшение концентрации гемоглобина, которое не может быть объяснено другими причинами (есть сообщения о персистировании анемии в течение 4 лет);• развитие веноокклюзионной болезни легких;• повышение уровня аминотрансфераз более чем в 5 раз выше ВГН либо если повышение их уровня сопровождается повышением уровня билирубина более чем в 2 раза выше ВГН и/или признаками/симптомами нарушения функции печени

Препарат	Нежелательные реакции	Противопоказания	Предостережения
Бозентан	<p><i>Частота > 10%</i> Снижение гемоглобина > 1 г/дл (57%); инфекции дыхательных путей (22%); головная боль (16%); отек (11%); назофарингит (11%); приливы (10%); гипотония (10%). <i>Частота 1–10%</i> Боль в груди (5%); одышка (5%); гипотония (4%); синусит (4%); артралгия (4%); повышение уровня АСТ/АЛТ (4%); сердечбиения (4%); анемия (4%). <i>Данные фармаконадзора</i> Цирроз печени; печеночная недостаточность; гиперчувствительность, DRESS-синдром (<i>drug reaction with eosinophil and systemic symptoms</i> — лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями); ангионевротический отек и анафилаксия; тромбоцитопения; сыпь; желтуха; анемия, требующая трансфузии; нейтропения и лейкопения; заложенность в носу</p>	<p>Гиперчувствительность. Нарушение функции печени умеренной и тяжелой степени (класс В и С по классификации Чайлда–Пью). Исходное повышение активности АСТ и/или АЛТ более чем в 3 раза от ВГН. Одновременное применение с циклоспорином А. Выраженная артериальная гипотония (систолическое АД менее 85 мм рт. ст.). Беременность. Применение у женщин репродуктивного возраста, не пользующихся надежными методами контрацепции. Период грудного вскармливания. Возраст до 3 лет (твердая лекарственная форма)</p>	<p><i>Ограничения к применению:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ЛАГ I ФК (не определено соотношение польза/риск); • нарушения функции печени легкой степени; • артериальная гипотензия (сАД < 85 мм рт. ст. у взрослых или < 80% нормального уровня, соответствующего возрасту и полу ребенка); • ХОБЛ; • сопутствующая левожелудочковая недостаточность; • одновременное применение с сильными ингибиторами CYP2C9 (например, флуконазолом, амиодароном), CYP3A (например, кетоконазолом, итраконазолом) или умеренными ингибиторами CYP3A (например, ампренавиром, эритромицином, флуконазолом, дилтиаземом). <p><i>Препарат следует отменить, если в процессе лечения наблюдается:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • повышение уровня аминотрансфераз, сопровождающееся клиническими симптомами поражения печени или повышением уровня билирубина более чем в 2 раза выше ВГН; • развитие веноокклюзионной болезни легких

Препарат	Нежелательные реакции	Противопоказания	Предостережения
Маци-тенган	<p><i>Частота > 10%</i> Назофарингит (20%); головная боль (14%); анемия (13%); бронхит (12%). <i>Частота 1–10%</i> Инфекции мочевыводящих путей (9%); грипп (6%). <i>Данные фармаконадзора</i> Реакции гиперчувствительности (ангионевротический отек, зуд и сыпь); заложенность в носу; отеки/задержка жидкости; симптоматическая гипотония; повышение уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ) и поражения печени</p>	<p>Гиперчувствительность. Тяжелая печеночная недостаточность. Исходное повышение активности печеночных трансаминаз АЛТ и/или АСТ более чем в 3 раза по сравнению с ВГН. Тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин), в том числе при необходимости диализа. Беременность. Применение у женщин с сохраненным детородным потенциалом, не использующих надежные методы контрацепции. Грудное вскармливание. Возраст до 18 лет (ограниченный опыт клинического применения)</p>	<p>С осторожностью:</p> <ul style="list-style-type: none">• анемия тяжелой степени перед началом лечения;• ЛАГ I ФК (недостаточно клинических данных);• ЛАГ, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией или индуцированная лекарственными препаратами или токсинами (клинические данные ограничены);• возраст старше 75 лет (ограниченный опыт применения);• нарушение функции печени средней степени (7–9 баллов по шкале Чайлда–Пью);• совместное применение с мощными ингибиторами или индукторами CYP3A

Лекарственные взаимодействия антагонистов эндотелиновых рецепторов

Препарат	Серьезные взаимодействия	Другие взаимодействия
Бозентан	<p>Бозентан является индуктором CYP2C9 и CYP3A4. При его одновременном приеме с ЛС, метаболизм которых опосредован этими изоферментами, их концентрация в плазме крови снижается.</p> <p>Противопоказано одновременное применение с циклоспорином А (минимальная начальная концентрация бозентана в крови повышается в 30 раз, равновесная концентрация — в 3–4 раза, концентрация циклоспорины А снижается приблизительно на 50%). Теоретически возможно аналогичное изменение концентраций такролимуса и сиролимуса (рекомендуется избегать).</p> <p>Необходимо избегать совместного применения с ингибиторами изоферментов CYP3A4 и CYP2C9, в частности одновременно с флуконазолом, амиодароном, кетоконазолом (двукратное повышение концентрации бозентана), итраконазолом, вориконазолом, глибенкламидом (снижение концентрации глибенкламида на 40%, бозентана — на 29%, повышение частоты увеличения уровня аминотрансфераз), рифампицином (снижение концентрации бозентана на 58%), ампренавиром, эритромицином, дилтиаземом.</p> <p>Снижения концентраций бозентана можно ожидать при одновременном применении с карбамазепином, фенобарбиталом, фенитоином, зверобоем и другими индукторами CYP3A4.</p> <p>Учитывая выраженное токсическое действие невирапина на печень, которое может усилить гепатотоксичность бозентана, сочетанное применение этих препаратов не рекомендуется</p>	<p><i>С осторожностью применять одновременно:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• с силденафилом (снижение AUC силденафила на 63% и повышение AUC бозентана на 50%);• комбинацией лопинавир + ритонавир и другими ингибиторами протеаз, действие которых усиливает ритонавир (контролировать эффективность ВИЧ-терапии и переносимость бозентана). <p>Снижает концентрации S-варфарина (субстрат изофермента CYP2C9) и R-варфарина (субстрат изофермента CYP3A4), однако в клинических исследованиях изменения эффективности варфарина и необходимости коррекции его дозы не выявлено (рекомендуется более частый контроль МНО, особенно в начале терапии бозентаном и при увеличении его дозы).</p> <p>Снижает концентрации симвастатина (субстрата изофермента CYP3A4) и его активного метаболита, поэтому при одновременном применении рекомендуются контроль концентрации холестерина в крови и соответствующая коррекция дозы симвастатина.</p> <p>Может снижать эффективность оральных гормональных контрацептивов</p>

Препарат	Серьезные взаимодействия	Другие взаимодействия
Амбризентан	При длительном совместном приеме амбризентана и циклоспорины биодоступность амбризентана у здоровых добровольцев возрас­тала приблизительно в 2 раза, поэтому дозу амбризентана рекомендо­уется снижать до 5 мг 1 раз/сут	<p>Не выявлено существенного влияния на C_{\max} и AUC амбризентана следующих ЛС: микофенолата мофетил, омепразол, кетоконазол, рифампицин, ритонавир, силденафил, такролимус, тадалафил, варфарин (коррекция дозы не требуется).</p> <p>При одновременном приеме амбризентан не вызывал существенных изменений C_{\max} и AUC следующих лекарственных средств: циклоспорин, дигоксин, этинилэстрадиол, норэтиндрон, микофеноловая кислота, ритонавир, силденафил, десметилсилденафил, тадалафил, варфарин, S-варфарин, R-варфарин (коррекция дозы не требуется)</p>
Мацитентан	В связи с риском снижения эффективности мацитентана рекомендо­уется избегать его совместного применения с мощными индукторами CYP3A4 (рифампицином, зверобоем продырявленным, карбамазепином, фенитоином)	<p>Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении мацитентана с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4.</p> <p>Клинически значимых взаимодействий с циклоспорином не выявлено.</p> <p>Не влияет на фармакокинетику оральных контрацептивов (норэтистерон + этинилэстрадиол)</p>

Таблица 5.15

Особенности применения антагонистов эндотелиновых рецепторов у особых групп пациентов

Препарат	Почечная недостаточность	Печеночная недостаточность	Дети	Пожилые	Беременные
Амбризентан	<i>Легкая/умеренная:</i> коррекции дозы не требуется. <i>Тяжелая:</i> не изучена	<i>Легкая:</i> нет информации (возможно повышение биодоступности). <i>Умеренная/тяжелая:</i> применение не рекомендуется. Препарат следует отменить, если в процессе лечения происходит повышение активности трансаминаз более чем в 3 раза выше ВГН, или повышение концентрации билирубина более чем в 2 раза выше ВГН, или при наличии симптомов нарушения функции печени	Противопоказан до 18 лет	Коррекции дозы не требуется. У пациентов пожилого возраста периферические отеки наблюдаются чаще и протекают тяжелее	Противопоказан. В доклинических исследованиях оказывал тератогенный эффект. Женщины репродуктивного возраста должны пользоваться надежными методами контрацепции в период лечения и не менее 1 месяца после его завершения
Бозентан	У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина на 15–30 мл/мин) концентрация бозентана в плазме крови снижается примерно на 10%, а концентрация	<i>Легкая:</i> не требуется коррекция дозы. <i>Умеренная/тяжелая:</i> противопоказано. Избегать применения при повышении активности трансаминаз более чем в 3 раза выше ВГН	Средние значения AUC (CV%) у детей от 3 до 15 лет, получающих бозентан 2 раза в сутки в дозах 31,25; 62,5 и 125 мг, были ниже, чем у взрослых пациентов с ЛАГ, получавших 125 мг бозентана. В равновесном состоянии	Результаты исследований предполагают, что на фармакокинетику бозентана у взрослых пациентов не оказывают существенного влияния такие факторы, как	Противопоказан (категория X). В доклинических исследованиях оказывал тератогенный эффект. Женщины репродуктивного возраста должны пользоваться надежными

Продолжение ⇨

Препарат	Почечная недостаточность	Печеночная недостаточность	Дети	Пожилые	Беременные
	метаболизм в плазме крови возрастает примерно в 2 раза. Коррекции дозы при почечной недостаточности не требуется		системная экспозиция у детей с массой тела 10–20, 20–40 кг и более 40 кг составила 43, 67 и 75% от соответствующих показателей у взрослых. Дозу детям 3 лет и старше рассчитывают на 1 кг массы тела (см. табл. 5.11)	пол, масса тела, расовая принадлежность или возраст. Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется	методами контрацепции в период лечения и не менее 3 месяцев после его завершения
Матитан	Противопоказан при тяжелой почечной недостаточности. Не рекомендуется применять у пациентов, находящихся на гемодиализе	Клинические данные о применении матитана у пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени отсутствуют. Применение матитана при умеренной и тяжелой печеночной недостаточности или при повышении активности печеночных трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с ВГН противопоказано. При легкой недостаточности коррекции дозы не требуется	Противопоказано применение в возрасте до 18 лет (ограниченный опыт клинического применения). Безопасность и эффективность у детей в возрасте до 12 лет не установлены. Имеются ограниченные данные о применении матитана у детей старше 12 лет	Коррекция дозы не требуется. В связи с ограниченным опытом применения препарат следует с осторожностью назначать пациентам в возрасте старше 75 лет	Противопоказан. Данные по применению у беременных женщин отсутствуют. В доклинических исследованиях установлено тогенное действие

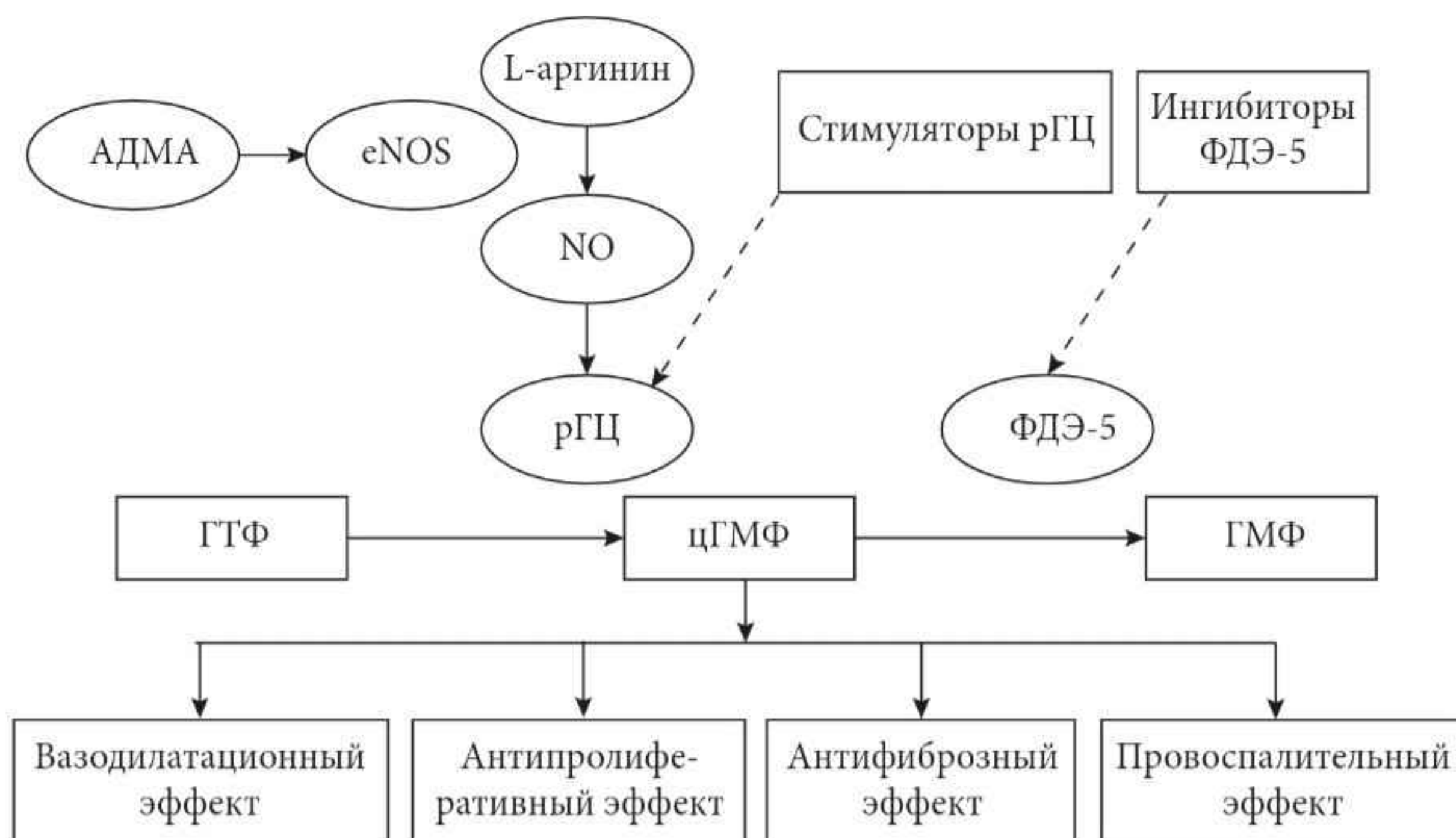


Рис. 5.2. Сигнальный путь оксида азота в регуляции функции легочных сосудов (Шмальц А.А., Горбачевский С.В., 2016)

В США и Евросоюзе оксид азота разрешен для применения у новорожденных детей с гипоксической дыхательной недостаточностью и легочной гипертонией. В клинических исследованиях показано, что 10-минутная ингаляция NO с концентрацией 10‰ также приводит к снижению на 30% сосудистого сопротивления в легких у взрослых пациентов с ЛГ. За рубежом больным ЛГ проводят 2–3-недельные курсы NO (20–40‰) в течение 5–6 ч в сутки. В целом результаты исследований и опыт клинического применения позволяют предположить, что NO может быть эффективной терапевтической опцией для лечения ЛАГ разной степени тяжести. Однако в настоящее время применение NO является *off-label*, что объясняется небольшой широтой терапевтического действия NO и риском развития токсических эффектов, связанных с образованием метгемоглобина.

Для устранения дефицита оксида азота у пациентов с ЛГ применяют две группы ЛС:

- 1) ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафил, тадалафил);
- 2) стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат).

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) предотвращают деградацию цГМФ путем угнетения фермента, ответственного за его распад (ФДЭ-5). Увеличивая таким образом содержание цГМФ, они усиливают расслабляющее действие оксида азота на гладкую мускулатуру сосудов и его антиагрегационную активность, вызывают снижение легочного сосудистого сопротивления и перегрузки правого желудочка сердца. Возможно, что благоприятному эффекту препаратов этой группы при ЛГ могут способствовать их плеiotропные свойства. В частности, силденафил обладает антиоксидантными и антипролиферативными свойствами. Кроме того, при лечении силденафилом в большей степени, чем при лечении другими препаратами, повышается уровень эндотелиальных прогениторных клеток, число которых снижается при идиопатической и наследственной ЛАГ.

В клинических исследованиях **силденафила** участвовали прежде всего пациенты с ЛАГ II–III ФК, в том числе 71% с идиопатической ЛАГ и 25% с ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани. В дозах 25–100 мг 2–3 раза в сутки он вызывал улучшение гемодинамики, повышение толерантности к физическим нагрузкам и улучшение ФК у этих больных. По результатам ряда метаанализов, эффективность силденафила и однолетняя смертность при его применении у больных ЛАГ II–III ФК сопоставима с таковой простаноидов и антагонистов эндотелиновых рецепторов. Эффективность и безопасность силденафила у пациентов с IV ФК не доказана. Соотношение польза/риск силденафила у пациентов с ЛГ I ФК не установлено. Добавление силденафила к бозентану не улучшает толерантность к физической нагрузке. Одновременная терапия силденафилом и риоцигуатом не приводит к повышению эффективности, но увеличивает риск развития гипотензии, поэтому такие комбинации не рекомендуются.

Рекомендуемая доза силденафила, согласно инструкции по медицинскому применению, составляет 20 мг 3 раза в сутки (максимально 60 мг/сут), однако длительный стабильный эффект препарата продемонстрирован лишь в дозе 80 мг/сут. Ограничение максимальной суточной дозы обусловлено проблемами

безопасности, так как многие распространенные побочные эффекты силденафила (приливы, головная боль, нарушения зрения) носят дозозависимый характер.

В целом силденафил хорошо переносится больными ЛГ, в том числе длительно, вместе с тем в период лечения следует мониторировать уровень АД, а также предупреждать пациентов о риске сочетания с другими ЛС, усиливающими его гипотензивный эффект (нитраты, α -адреноблокаторы). Метаболизм силденафила происходит в основном при участии CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9, поэтому ингибиторы этих изоферментов могут снижать клиренс силденафила, а индукторы повышать его.

Более подробная характеристика препарата представлена в табл. 5.16–5.20.

Другим ингибитором ФДЭ-5, зарегистрированным за рубежом для лечения ЛАГ, является тадалафил (40 мг/сут). Сравнение результатов РКИ позволяет предположить, что по эффективности и безопасности тадалафил сопоставим с силденафилом. В клинических исследованиях также продемонстрирована эффективность и хорошая переносимость варденафила в дозе 5 мг 2 раза в сутки.

Единственный представитель группы **стимуляторов растворимой гуанилатциклазы** — *риоцигуат*. Риоцигуат имеет двойной механизм действия. Подобно NO, он повышает биосинтез цГМФ посредством прямой стимуляции растворимой гуанилатциклазы, а также увеличивает чувствительность цГМФ к эндогенному NO в условиях его низких концентраций, которые наблюдаются у больных ЛГ, путем стабилизации связи NO–цГМФ.

Показания для применения риоцигуата следующие: идиопатическая ЛАГ, наследственная ЛАГ; ЛАГ, ассоциированная с болезнями соединительной ткани; неоперабельная ХТЭЛГ и персистирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ после перенесенной легочной тромбэндартерэктомии.

В клинических исследованиях риоцигуат у больных ЛАГ в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии (добавление к простаноидам или антагонистам эндотелиновых рецепторов) приводил к увеличению дистанции при проведении теста с 6-минутной ходьбой и времени до развития кли-

нического ухудшения, а также к улучшению гемодинамических параметров и ФК. Совместное применение риоцигуата с ингибиторами ФДЭ-5 противопоказано, так как сопряжено с высоким риском развития выраженной гипотонии и других серьезных НР.

Риоцигуат — наиболее хорошо изученное ЛС у больных ХТЭЛГ и единственный препарат, который продемонстрировал выраженную клиническую эффективность с точки зрения улучшения гемодинамики, переносимости физической нагрузки и улучшения качества жизни. Более чем в 50 странах риоцигуат — единственный препарат, зарегистрированный для лечения неоперабельной/рецидивирующей ХТЭЛГ (а в России также разрешен ингаляционный илопрост).

В длительных исследованиях терапевтический эффект риоцигуата при ЛАГ и ХТЭЛГ сохранялся в течение 4–6 лет, а 3-летняя выживаемость и 3-летняя выживаемость без клинического ухудшения составила 91 и 49% соответственно.

Риоцигуат продолжает изучаться в клинических исследованиях и при других формах ЛГ. Согласно результатам метаанализа, сегодня нет данных, поддерживающих его применение при ЛГ вследствие патологии левых камер сердца (группа 2), а также в педиатрии (Wardle A.J. et al., 2016).

Риоцигуат обладает благоприятными фармакокинетическими свойствами. При однократном приеме внутрь в дозах 1,0 или 2,5 мг он быстро всасывается из ЖКТ, создавая максимальные концентрации в плазме крови через 0,25–1,5 ч. Фармакокинетика препарата носит дозозависимый характер, однако концентрации в плазме крови подвержены выраженным межиндивидуальным колебаниям, что предполагает необходимость титрования дозы каждому пациенту. Фармакокинетика риоцигуата у пациентов с ЛАГ может отличаться от таковой здоровых лиц; например, период полувыведения составляет 7 ч у здоровых и 12 ч у пациентов с ЛАГ, системный клиренс — 3,4 и 1,8 л/ч соответственно.

Препарат хорошо переносится. Его наиболее частые НР включают в себя периферические отеки, головную боль, головокружение, диспепсию, тошноту, рвоту и диарею.

Риоцигуат метаболизируется с участием изоферментов цитохрома Р450 (СУР1А1, СУР3А4, СУР2С8, СУР2J2) и является субстратом для мембранных транспортных белков Р-gr/BCRP. Ингибиторы или индукторы этих ферментов и/или транспортных белков могут вступать в лекарственные взаимодействия с риоцигуатом и влиять на его эффективность.

Другие фармакологические свойства препарата суммированы в табл. 5.16–5.20.

Таблица 5.16

Показания к применению и режим дозирования препаратов, влияющих на сигнальный путь оксида азота

Препарат	Показания к применению	Режим дозирования
<i>Ингибиторы ФДЭ-5</i>		
Силденафил	ЛАГ II–III ФК	<i>Внутрь:</i> 5 или 20 мг 3 р./сут (интервал 4–6 ч). <i>Внутривенно</i> (если пациент временно не может принимать препарат внутрь): 2,5 или 10 мг болюсно 3 р./сут
<i>Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы</i>		
Риоцигуат	ЛАГ II–III ФК: <ul style="list-style-type: none">• идиопатическая;• наследственная;• ассоциированная с болезнями соединительной ткани. ХТЭЛГ: <ul style="list-style-type: none">• неоперабельная;• персистирующая или рецидивирующая после оперативного лечения	Начальная доза: 1 мг 3 р./сут на протяжении 2 недель. Если САД составляет 95 мм рт. ст. и выше и отсутствуют симптомы артериальной гипотензии, дозу следует увеличивать на 0,5 мг каждые 2 недели до максимальной суточной дозы 2,5 мг 3 р./сут. Если САД менее 95 мм рт. ст., но отсутствуют симптомы гипотензии, дозу следует оставить прежней. Если в любой момент на этапе титрования дозы САД менее 95 мм рт. ст. и у пациента отмечаются признаки артериальной гипотензии, текущую разовую дозу следует уменьшить на 0,5 мг. Если требуется перерыв в лечении на 3 дня и более, необходимо возобновить прием препарата начиная с дозы 1 мг 3 р./сут на протяжении 2 недель с последующим ее титрованием

Таблица 5.17

Фармакокинетика препаратов, влияющих на сигнальный путь оксида азота

Препарат	Путь введения	Биодоступность, %	T _{max}	T _{1/2}	Связь с белками плазмы, %	Vd, л	Метаболизм	Экскреция
Ингибиторы ФДЭ-5								
Силденафил	Внутрь	40*	30–120 мин	3–4 ч (силденафил), 10–70 мин (активный метаболит)	96	105	В печени с участием CYP3A4 и CYP2C9 (в небольших количествах). Активный N-десметильный метаболит обладает 50% активностью силденафила	Кал (80%) Моча (13%)
Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы								
Риоцигуат	Внутрь	94	1–1,5 ч	12 ч (у пациентов с ЛГ)	95	30	В печени с участием преимущественно CYP1A1, а также CYP3A4, CYP2C8, CYP2J2	Почками (33–45%, 4–19% — в неизмененном виде) и через кишечник (48–59%)

* У пациентов с ЛАГ могут увеличиваться биодоступность или снижаться клиренс по сравнению со здоровыми добровольцами и как следствие повышаться стабильные концентрации на 20–50%.

Таблица 5.18

Нежелательные эффекты, противопоказания и предостережения к применению препаратов, влияющих на сигнальный путь оксида азота

Препарат	Нежелательные эффекты	Противопоказания	Предостережения
Ингибиторы ФДЭ-5			
Силденафил	<p><i>Частота > 10%</i></p> <p>Головная боль (7–16%)</p> <p><i>Частота 1–10%</i></p> <p>Приливы (4–10%), носовое кровотечение (8%), диспепсия (4–8%), бессонница (6%), эритема (5%), диарея (4%), головокружение (2%), кожные сыпи (2%)</p> <p><i>Данные фармаконадзора</i></p> <p>Вазоокклюзивный криз (ЛАГ при серповидно-клеточной анемии); передняя неартериальная ишемическая невропатия зрительного нерва</p>	<p>Гиперчувствительность. Вено-окклюзионная болезнь легких. Совместное применение с риоцигуатом. Совместное применение с донаторами оксида азота или нитратами. Совместное применение с сильными ингибиторами изофермента СУР3А4. Потеря зрения в одном глазу вследствие передней неартериальной ишемической невропатии зрительного нерва. Наследственные дегенеративные заболевания сетчатой оболочки глаза. Тяжелое нарушение функции печени. Инсульт или инфаркт миокарда в анамнезе. Тяжелая артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт. ст., ДАД менее 50 мм рт. ст.). Возраст до 18 лет</p>	<p><i>С осторожностью:</i> I или IV ФК ЛАГ. Анатомическая деформация пениса и заболевания, predisposing к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз). Заболевания, сопровождающиеся кровотечением, или обостренные язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Сердечная недостаточность. Нестабильная стенокардия. Жизнеугрожающие аритмии. Артериальная гипертензия (АД более 170/100 мм рт. ст.). Обструкция выходного тракта левого желудочка (стеноз аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия). Редко встречающийся синдром множественной системной атрофии, проявляющийся тяжелым нарушением регуляции АД со стороны вегетативной нервной системы. Гиповолемия. Передняя неартериальная ишемическая невропатия зрительного нерва в анамнезе. Совместное применение с умеренными ингибиторами изофермента СУР3А4 (в том числе эритромицин, саквинавир, кларитромицин, телитромицин и нефазодон) и α-адреноблокаторами. Совместное применение с индукторами изофермента СУР3А4</p>

Продолжение ⇨

Препарат	Нежелательные эффекты	Противопоказания	Предостережения
Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы			
Риоцигуат	<p><i>Частота > 10%:</i> головная боль (27%), диспепсия и гастрит (21%), головокружение (20%), тошнота (14%), диарея (12%)</p> <p><i>Частота 1–10%:</i> гипотония (10%), рвота (10%), анемия (7%), ГЭРБ (5%), запор (5%), серьезное кровотечение (2,4%), кровохарканье (1%)</p>	<p>Гиперчувствительность. Совместное применение с донаторами оксида азота или нитратами.</p> <p>Совместное применение с ингибиторами ФДЭ. Тяжелые нарушения функции печени. Тяжелая гипотензия на момент начала терапии (САД менее 95 мм рт. ст.). Тяжелые нарушения функции почек.</p> <p>Беременность. Период грудного вскармливания. Возраст до 18 лет</p>	<p><i>С осторожностью:</i></p> <ul style="list-style-type: none">— при ЛГ у пациентов, имеющих дополнительные факторы риска кровотечения из дыхательных путей, особенно у получающих антикоагулянты;— проведении гипотензивной терапии или наличии исходной артериальной гипотонии;— гиповолемии либо тяжелой обструкции путей оттока из левого желудочка или вегетативной дисфункции;— одновременном применении с сильными ингибиторами изофермента CYP1A1 (например, эрлотинибом) и сильными ингибиторами P-gp/BCRP (например, циклоспорином A);— нарушении функции почек (клиренс креатинина менее 80 мл/мин, но более 15 мл/мин);— умеренном нарушении функции печени;— в пожилом возрасте. <p>У курящих пациентов при хорошей переносимости следует рассмотреть вопрос о титровании дозы выше 2,5 мг 3 р./сут</p>

Таблица 5.19

Лекарственные взаимодействия препаратов, влияющих на сигнальный путь оксида азота

Препарат	Серьезные взаимодействия	Другие взаимодействия
Ингибиторы ФДЭ-5		
Силденафил	<p>Не рекомендуется совместное применение:</p> <ul style="list-style-type: none">• с рибавирином, кетоконазолом и итраконазолом (мощные ингибиторы CYP3A4);• донаторами оксида азота или нитратами (усиление гипотензии);• риюцигуатом (усиление гипотензии). <p>При необходимости одновременного применения силденафила с сильными ингибиторами CYP3A, такими как эритромицин и саквинавир, дозу силденафила следует уменьшить до 20 мг 2 раза в сутки.</p> <p>При необходимости одновременного применения с более мощными индукторами изофермента CYP3A4, такими как кларитромицин, телитромицин и нефазодон, дозу силденафила следует уменьшить до 20 мг 1 раз в сутки</p>	<p>С осторожностью (может потребоваться коррекция дозы) применять одновременно с бозентаном (умеренный индуктор CYP3A4, CYP2C9).</p> <p>Совместное применение пероральных контрацептивов (этинилэстрадиол 30 мкг и левоноргестрел 150 мкг) не оказывало влияние на фармакокинетику силденафила.</p> <p>Ингибиторы CYP2C9 (толбутамид, варфарин), CYP2D6 (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), тиазиды и тиазидоподобные диуретики, петлевые и калийсберегающие диуретики, иАПФ, антагонисты кальция, β-адреноблокаторы и индукторы цитохрома P450 (рифампицин, барбитураты) не оказывают влияния на фармакокинетику силденафила.</p> <p>Силденафил не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику S-варфарина или R-варфарина и антикоагулянтный эффект варфарина</p>
Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы		
Риюцигуат	<p>Противопоказано совместное применение:</p> <ul style="list-style-type: none">• с нитратами или донаторами оксида азота (усиление гипотензии);• препаратами группы ингибиторов ФДЭ, в том числе с ингибиторами ФДЭ-5 и с неспецифическими ингибиторами ФДЭ, такими как дипиридамол и теofilлин. <p>Не рекомендовано одновременное применение с сильными ингибиторами множественных метаболических путей с участием изоферментов цитохрома и P-gr/BCRP, такими как азоловые противогрибковые препараты (кетоназол, итраконазол и др.) или ингибиторы ВИЧ-протеазы (например, ритонавир)</p>	<p>С осторожностью применять одновременно:</p> <ul style="list-style-type: none">• с сильными ингибиторами P-gr/BCRP (циклоспорин A);• сильными ингибиторами изофермента CYP1A1 (эрлотиниб, gefитиниб). <p>Не вступает в клинически значимое взаимодействие с варфарином</p>

Таблица 5.20

Применение препаратов, влияющих на сигнальный путь оксида азота у особых категорий пациентов

пациентов

Препарат	Пациенты с почечной недостаточностью	Пациенты с печеночной недостаточностью	Дети	Пожилые	Беременные
Ингибиторы ФДЭ-5					
Силденафил	Коррекция дозы не требуется, однако при плохой переносимости дозу снижают до 20 мг 2 раза в сутки	<p>Коррекция дозы у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени не требуется, но при плохой переносимости препарата дозу снижают до 20 мг 2 раза в сутки.</p> <p>У пациентов с тяжелым нарушением функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлда–Пью) применение противопоказано (не изучалось)</p>	Применение в возрасте младше 18 лет не рекомендуется (недостаточно данных по эффективности и безопасности)	Коррекции дозы не требуется, тем не менее следует учитывать, что у пожилых пациентов клиренс силденафила снижен, а концентрация свободного силденафила и его активного N-деметильного метаболита в плазме крови примерно на 90% выше, чем у пациентов более молодого возраста. Поскольку связывание силденафила с белками плазмы крови зависит от возраста пациента, концентрация свободного силденафила в плазме крови у пожилых выше примерно на 40%	Применение возможно, только если польза для матери превышает потенциальный риск для плода

Препарат	Пациенты с почечной недостаточностью	Пациенты с печеночной недостаточностью	Дети	Пожилые	Беременные
Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы					
Риоцигуат	У пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 80 мл/мин, но более 15 мл/мин) отмечался более выраженный эффект риоцигуата, поэтому при подборе дозы следует соблюдать особую осторожность. Противопоказано применение у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) или находящихся на гемодиализе (не изучалось)	Противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлда–Пью (класс C), так как исследования не проводились). При подборе дозы пациентам с умеренным нарушением функции печени (7–9 баллов по шкале Чайлда–Пью (класс B)) следует соблюдать особую осторожность, так как у них отмечалось усиление действия препарата	Противопоказан в возрасте до 18 лет	Соблюдать особую осторожность, в том числе при подборе дозы, так как у пожилых отмечалась более высокая концентрация риоцигуата в плазме крови, чем у молодых, показатели AUC были приблизительно на 40% выше, главным образом вследствие снижения общего и почечного клиренса	Противопоказан (эмбриотоксичность у животных)

ПРИЛОЖЕНИЕ

Классификация безопасности лекарственных средств при беременности

Категория	Описание
А	Адекватные, хорошо контролируемые исследования у беременных не продемонстрировали повышенного риска аномалий плода
В	Исследования на животных выявили отсутствие вреда для плода; однако не проводилось адекватных, хорошо контролируемых исследований у беременных ИЛИ исследования на животных выявили риск для плода, но адекватные, хорошо контролируемые исследования у беременных не выявили риска для плода
С	Исследования на животных выявили риск для плода; при этом не проводилось адекватных, хорошо контролируемых исследований у беременных ИЛИ исследования на животных, а также адекватные, хорошо контролируемые исследования у беременных не проводились — лекарство следует давать, если польза оправдывает возможный риск для плода
Д	Исследования у беременных женщин выявили риск для плода, однако польза терапии может преобладать над возможным риском
Х	Исследования у животных или беременных женщин выявили аномалии развития плода. Возможный риск при применении вещества у беременных женщин определенно превосходит любую возможную пользу

ЛИТЕРАТУРА

1. Гилман А.Г. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. — М., 2006.
2. Горлин Р. Болезни коронарных артерий. — М.: Медицина, 1980.
3. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2008. — Т. 7 (6). — Приложение 4.
4. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации. 2017.
5. Избранные лекции по клинической фармакологии / Под ред. Ю.Б. Белоусова. — М.: Медицинское информационное агентство, 2016. — 584 с.
6. Кардиология: национальное руководство / Под ред. Е.В. Шляхто. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Мед, 2015. — 800 с.
7. Легочная гипертензия. Клинические рекомендации. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. 2016.
8. Оковитый С.В., Гайворонская В.В., Куликов А.Н. и др. Клиническая фармакология: избранные лекции. — 2009. — 608 с.
9. Сергиенко И.В., Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр // Атеросклероз и дислипидемии. — 2017. — Т. 3. — С. 5–22.
10. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. — Минздрав России, 2016. — <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/133>.
11. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. 2016.
12. Afilalo J., Duque G., Steele R. et al. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis // J. Am. Coll. Cardiol. — 2008. — Vol. 51. — P. 37–45.

13. *Ataya A., Cope J., Alnuaimat H.* A Review of Targeted Pulmonary Arterial Hypertension-Specific Pharmacotherapy // *J. Clin. Med.* — 2016. — Vol. 5 (12). — doi: 10.3390/jcm5120114.
14. *Baker W.L., Darsaklis K., Singhvi A. et al.* Selexipag, an Oral Prostacyclin-Receptor Agonist for Pulmonary Arterial Hypertension // *Ann. Pharmacother.* — 2017. — Vol. 51 (6). — P. 488–495. — doi:10.1177/1060028017697424.
15. *Banerjee D., Ventetuolo C.E.* Pulmonary Hypertension in Pregnancy // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* — 2017. — Vol. 38 (2). — P. 148–159. — doi: 10.1055/s-0037-1602242.
16. *Barberà J.A., Román A., Gómez-Sánchez M.Á. et al.* Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: Summary of Recommendations // *Arch. Bronconeumol.* — 2018. — Vol. 54 (4). — P. 205–215. — doi: 10.1016/j.arbres.2017.11.014.
17. *Becattini C., Manina G., Busti C. et al.* Bosentan for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: findings from a systematic review and meta-analysis // *Thromb. Res.* — 2010. — Vol. 126 (1). — P. 51–56. — doi:10.1016/j.thromres.2010.01.007.
18. *Bellemain-Appaix A., Brieger D., Beygui F.* Drugs for the Heart New P2Y₁₂ inhibitors versus clopidogrel in percutaneous coronary intervention: a meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 56 (19). — P. 1542–51. — doi: 10.1016/j.jacc.2010.07.012. Epub 2010 Aug 26. PMID: 20800407.
19. *Berger J.S., Frye C.B., Harshaw Q. et al.* Impact of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes requiring coronary artery bypass surgery: a multicenter analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 52 (21). — P. 1693–701. — doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.031. PMID: 19007688.
20. *Bhatt D.L., Bertrand M.E., Berger P.B. et al.* Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2002. — Vol. 39 (1). — P. 9–14. — doi: 10.1016/s0735-1097(01)01713-2. PMID: 11755280.
21. *Bristow M.R.* Mechanism of Action of Beta-Blocking Agents in Heart Failure // *Am. J. Cardiol.* — 1997. — Vol. 80 (11). — P. 26–40. — doi:10.1016/s0002-9149(97)00846-1.
22. *Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A. et al.* Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) // *Lancet.* — 2000. — Vol. 356 (9227). — P. 366–372. — doi:10.1016/S0140-6736(00)02527-7.
23. *Chahine R., Feldman R. et al.* Randomized placebo-controlled trial of amlodipine in vasospastic angina // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1993. — Vol. 21. — P. 1365–70.
24. *Chin M.W., Yong G., Bulsara M.K. et al.* Predictive and protective factors associated with upper gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention: a case-control study // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. —

- Vol. 102 (11). — P. 2411–6. — doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01460.x. Epub 2007 Sep 10. PMID: 17850413.
25. *Claro J.C., Candia R., Rada G. et al.* Amiodarone versus other pharmacological interventions for prevention of sudden cardiac death // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2015. — Vol. 12. — CD008093. Published 2015 Dec 8. doi:10.1002/14651858.CD008093.pub2.
 26. *Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al.* Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet.* — 2005. — Vol. 366 (9489). — P. 895–906. — doi:10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
 27. *Deanfield J.E., Detry J.M., Lichtlen P.R. et al.* Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE Trial) // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1994. — Vol. 24 (6). — P. 1460–1467. — doi:10.1016/0735-1097(94)90140-6.
 28. *Eshaghian S., Kaul S., Amin S. et al.* Role of Clopidogrel in Managing Atherothrombotic Cardiovascular Disease // *Annals of Internal Medicine.* — 2007. — Vol. 146 (6). — P. 434. — doi:10.7326/0003-4819-146-6-200703200-00008.
 29. *Flack J.M., Nasser S.A.* Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic // *Curr. Hypertens. Rep.* — 2003. — Vol. 5 (3). — P. 189–191. — doi:10.1007/s11906-003-0019-8.
 30. *Frank B.S., Ivy D.D.* Diagnosis, Evaluation and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension in Children // *Children (Basel).* — 2018. — Vol. 5 (4). — P. 44. — doi: 10.3390/children5040044.
 31. *Frishman W.H., Aronow W.S.* Pharmacology of antiarrhythmic drugs in elderly patients // *Clin. Geriatr. Med.* — 2012. — Vol. 28 (4). — P. 575–615. — doi: 10.1016/j.cger.2012.07.001.
 32. *Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L. et al.* ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) // *Eur. Heart J.* — 2016. — Vol. 37 (1). — P. 67–119. — doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
 33. *Ghofrani H.A., Humbert M., Langleben D. et al.* Riociguat: Mode of Action and Clinical Development in Pulmonary Hypertension // *Chest.* — 2017. — Vol. 151 (2). — P. 468–480. — doi: 10.1016/j.chest.2016.05.024.

34. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. *et al.* Heart disease and stroke statistics — 2014 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. — 2014. — Vol. 129 (3). — P. 28–292. — doi:10.1161/01.cir.0000441139.02102.80.
35. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L. *et al.* 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2019. — Vol. 73 (24). — P. 3168–3209. — doi:10.1016/j.jacc.2018.11.002.
36. Hahn S.S., Makaryus M., Talwar A. *et al.* A review of therapeutic agents for the management of pulmonary arterial hypertension // *Ther. Adv. Respir. Dis.* — 2017. — Vol. 11 (1). — P. 46–63. — doi: 10.1177/1753465816665289.
37. He B., Zhang F., Li X. *et al.* Meta-analysis of randomized controlled trials on treatment of pulmonary arterial hypertension // *Circ. J.* — 2010. — Vol. 74 (7). — P. 1458–1464. — doi:10.1253/circj.cj-09-0971.
38. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial // *Lancet*. — 2002. — Vol. 359 (9314). — P. 1269–1275. — doi:10.1016/S0140-6736(02)08265-X.
39. Iyengar S., Rabbani L.E. Beyond platelet inhibition: potential pleiotropic effects of ADP-receptor antagonists // *J. Thromb. Thrombolysis*. — 2009. — Vol. 27 (3). — P. 300–6. — doi: 10.1007/s11239-008-0221-2.
40. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. *et al.* Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359 (23). — P. 2417–2428. — doi:10.1056/NEJMoa0806182.
41. Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. *et al.* STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial) // *Am. J. Cardiol.* — 2003. — Vol. 92 (2). — P. 152–160. — doi: 10.1016/s0002-9149(03)00530-7. PMID: 12860216.
42. Julius S., Kjeldsen S.E., Brunner H. *et al.* VALUE trial: Long-term blood pressure trends in 13,449 patients with hypertension and high cardiovascular risk // *Am. J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 16 (7). — P. 544–548. — doi:10.1016/s0895-7061(03)00904-x.
43. Katzung Basic & Clinical Pharmacology. 14th edition. 2018.
44. Kosiborod M., Arnold S.V., Spertus J.A. *et al.* Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina) // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. — Vol. 61 (20). — P. 2038–2045. — doi:10.1016/j.jacc.2013.02.011.

45. *Kumar K., Zimetbaum P.J.* Antiarrhythmic drugs 2013: state of the art // *Curr. Cardiol. Rep.* — 2013. — Vol. 15 (10). — P. 410. — doi: 10.1007/s11886-013-0410-2.
46. *Lai K.C., Chu K.M., Hui W.M. et al.* Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — Vol. 4 (7). — P. 860–5. — doi: 10.1016/j.cgh.2006.04.019. Epub 2006 Jun 22. PMID: 16797240.
47. *Lanas A., Scheiman J.* Low-dose aspirin and upper gastrointestinal damage: epidemiology, prevention and treatment // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2007. — Vol. 23 (1). — P. 163–73. — doi: 10.1185/030079907X162656. PMID: 17257477.
48. *Liu C., Chen J., Gao Y. et al.* Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2013. — Vol. 2. — CD004434. — Published 2013 Feb 28. doi:10.1002/14651858.CD004434.pub5.
49. *Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of 2700 dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk // *Eur. Heart J.* — 2019. — Vol. 2701. — P. 455. — doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
50. *Mahmud E., Madani M.M., Kim N.H. et al.* Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Evolving Therapeutic Approaches for Operable and Inoperable Disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2018. — Vol. 71 (21). — P. 2468–2486. — doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.009.
51. *Mancini G.B.* Overview of the prospective randomized evaluation of the vascular effects of Norvasc (amlodipine) trial: PREVENT // *Can. J. Cardiol.* — 2000. — Vol. 16. — P. 5–7.
52. *Melloni C., Newby L.K.* Metabolic efficiency with ranolazine for less ischemia in non-ST elevation acute coronary syndromes (MERLIN TIMI-36) study // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2008. — Vol. 6 (1). — P. 9–16. — doi:10.1586/14779072.6.1.9.
53. *Moffett B.S., Salvin J.W., Kim J.J.* Pediatric Cardiac Intensive Care Society 2014 Consensus Statement: Pharmacotherapies in Cardiac Critical Care Antiarrhythmics // *Pediatr. Crit. Care Med.* — 2016. — Vol. 17 (3 Suppl. 1). — P. 49–58. — doi: 10.1097/PCC.0000000000000620.
54. *Montalescot G., Sechtem U. et al.* 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* — 2013. — Vol. 34 (38). — P. 2949–3003. doi:10.1093/eurheartj/ehz296.
55. *Montani D., Chaumais M.C., Guignabert C. et al.* Targeted therapies in pulmonary arterial hypertension // *Pharmacol. Ther.* — 2014. — Vol. 141 (2). — P. 172–91. — doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.10.002.

56. *Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al.* Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial // *JAMA*. — 2004. — Vol. 292 (18). — P. 2217–2225. — doi:10.1001/jama.292.18.2217.
57. *Olschewski H., Ghofrani A., Wiedemann R. et al.* Pulmonaler Hochdruck [Pulmonary hypertension] // *Internist (Berl)*. — 2002. — Vol. 43 (12). — P. 1498–1509. — doi:10.1007/s00108-002-0761-z1/jama.292.18.2217.
58. *Opie L.H., Gersh B.J.* Drugs for the Heart. 8th edition Elsevier Saunders. — Philadelphia, 2013.
59. *Parker M.H., Sanoski C.A.* Clinical Pearls in Using Antiarrhythmic Drugs in the Outpatient Setting // *J. Pharm. Pract.* — 2016. — Vol. 29 (1). — P. 77–86. — doi: 10.1177/1933719115615878.
60. *Patel B.B., Feng Y., Cheng-Lai A.* Pulmonary arterial hypertension: a review in pharmacotherapy // *Cardiol. Rev.* — 2015. — Vol. 23 (1). — P. 33–51. — doi: 10.1097/CRD.0000000000000004
61. *Pedersen J., Hedegaard E.R., Simonsen U. et al.* Current and Future Treatments for Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn // *Basic. Clin. Pharmacol. Toxicol.* — 2018. — Vol. 123 (4). — P. 392–406. — doi: 10.1111/bcpt.13051.
62. *Pepke-Zaba J., Jansa P., Kim N.H. et al.* Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy // *Eur. Respir. J.* — 2013. — Vol. 41 (4). — P. 985–90. — doi: 10.1183/09031936.00201612.
63. *Ryan T.J., Antman E.M., Brooks N.H. et al.* 1999 update: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction: Executive Summary and Recommendations: A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction) // *Circulation*. — 1999. — Vol. 100 (9). — P. 1016–1030. — doi:10.1161/01.cir.100.9.1016.
64. *Schmitt N., Grunnet M., Olesen S.P.* Cardiac potassium channel subtypes: new roles in repolarization and arrhythmia // *Physiol. Rev.* — 2014. — Vol. 94 (2). — P. 609–653. — doi:10.1152/physrev.00022.2013.
65. *Shu D.F., Dong B.R., Lin X.F. et al.* Long-term beta blockers for stable angina: systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* — 2012. — Vol. 19. — P. 330–341.
66. *Singh S.N., Fletcher R.D., Fisher S.G. et al.* Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333 (2). — P. 77–82. — doi:10.1056/NEJM199507133330201.
67. *Sirtori C.R.* The pharmacology of statins // *Pharmacological. Research*. — 2014. — Vol. 88. — P. 3–11. — doi:10.1016/j.phrs.2014.03.002.
68. *Stack W.A., Atherton J.C., Hawkey G.M. et al.* Interactions between *Helicobacter pylori* and other risk factors for peptic ulcer bleeding //

- Aliment. Pharmacol. Ther. — 2002. — Vol. 16 (3). — P. 497–506. — doi: 10.1046/j.1365-2036.2002.01197.x. PMID: 11876703.
69. *Singh S.N., Fletcher R.D., Fisher S.G. et al.* Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333 (2). — P. 77–82. — doi:10.1056/NEJM199507133330201.
70. *Stulc T., Ceška R., Gotto A.M.* Statin Intolerance: the Clinician's Perspective // *Current. Atherosclerosis Reports.* — 2015. — Vol. 17 (12). — doi:10.1007/s11883-015-0552-3.
71. *Takeshi Hirota, Ichiro Ieiri.* Drug-drug interactions that interfere with statin metabolism // *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology.* — 2015. — Vol. 11 (9). — P. 1435–1447. — doi: 10.1517/17425255.2015.1056149.
72. *Thenappan T., Ormiston M.L., Ryan J.J. et al.* Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management // *BMJ.* — 2018. — Vol. 360. — P. 54–92. — doi: 10.1136/bmj.j5492.
73. *Torp-Pedersen C., Pedersen O.D., Køber L.* Antiarrhythmic drugs safety first // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 55 (15). — P. 1577–9. — doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.072.
74. US Preventive Services Task Force. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement // *JAMA.* — 2016. — Vol. 316 (19). — P. 1997–2007. — doi:10.1001/jama.2016.15450.
75. *Von Dadelszen P., Ornstein M.P., Bull S.B. et al.* Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis // *Lancet.* — 2000. — Vol. 355 (9198). — P. 87–92. — doi:10.1016/S0140-6736(98)08049-0.
76. *Watanabe H.* Treatment Selection in Pulmonary Arterial Hypertension: Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors versus Soluble Guanylate Cyclase Stimulator // *Eur. Cardiol.* — 2018. — Vol. 13 (1). — P. 35–37. — doi: 10.15420/ecr.2017:22:2.
77. *Wright J.M., Page R.L., Field M.E.* Antiarrhythmic drugs in pregnancy // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2015. — Vol. 13 (12). — P. 1433–44. doi: 10.1586/14779072.2015.1107476.
78. *Yeomans N.D., Lanas A.I., Talley N.J. et al.* Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 22 (9). — P. 795–801. — doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02649.x. PMID: 16225488.
79. *Zanchetti A., Bond M.G., Hennig M. et al.* Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106 (19). — P. 2422–2427. — doi:10.1161/01.cir.0000039288.86470.dd.

80. *Zanchetti A., Rosei E.A., Dal Palù C. et al.* The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness // J. Hypertens. — 1998. — Vol. 16 (11). — P. 1667–1676. — doi:10.1097/00004872-199816110-00014.

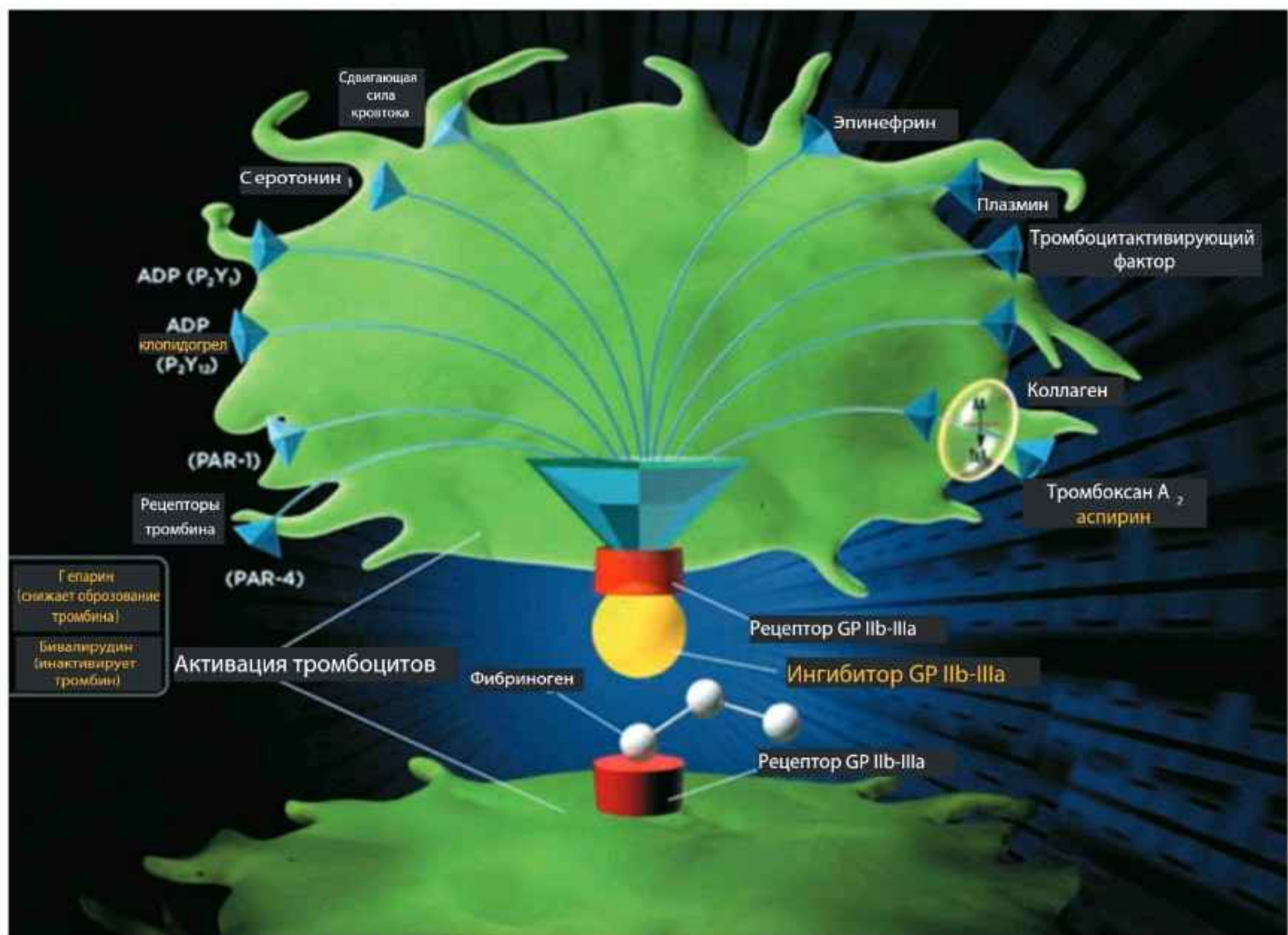


Рис. 1.6. Локализация действия блокаторов GPIIb/IIIa

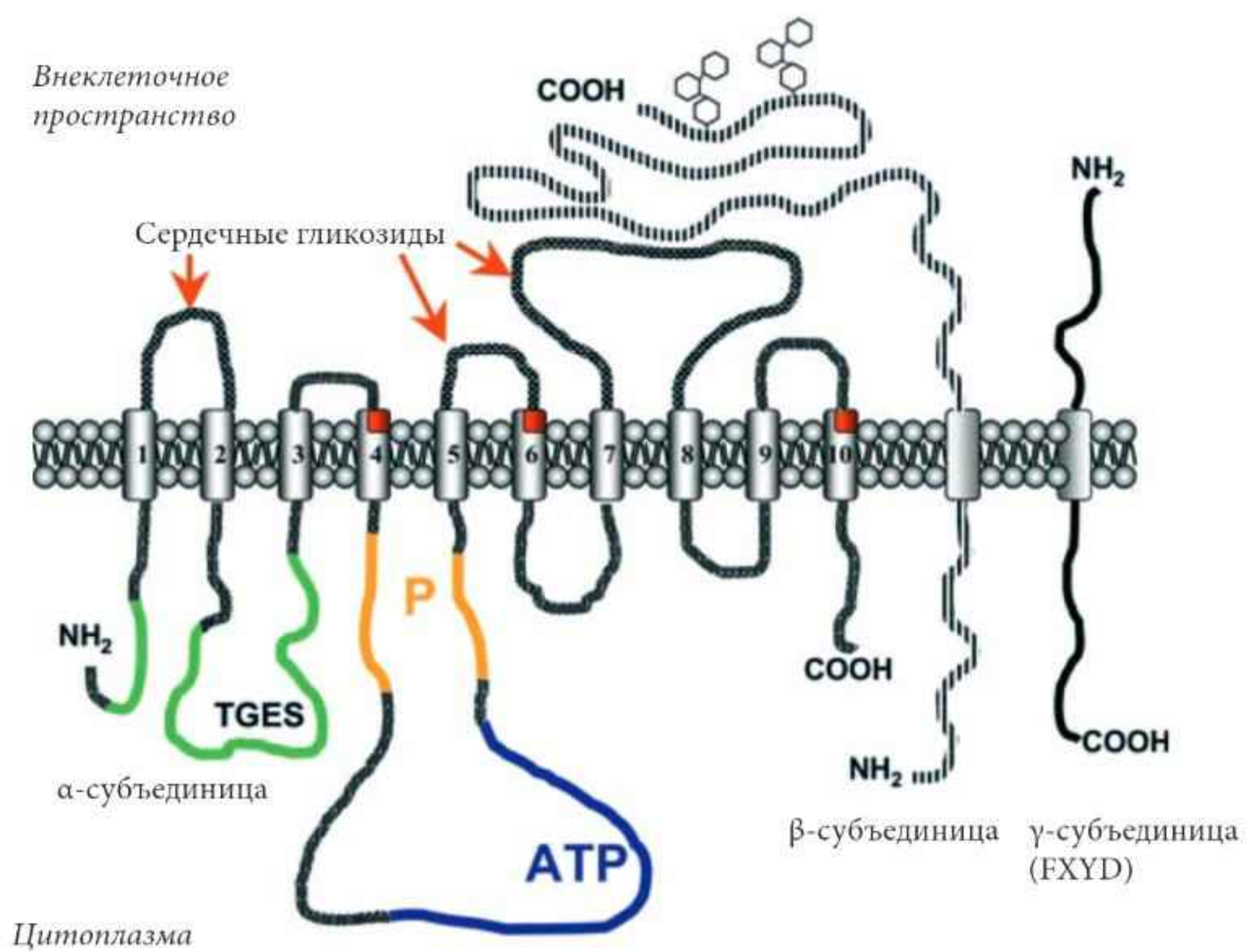


Рис. 2.6. Строение Na^+/K^+ -АТФазы

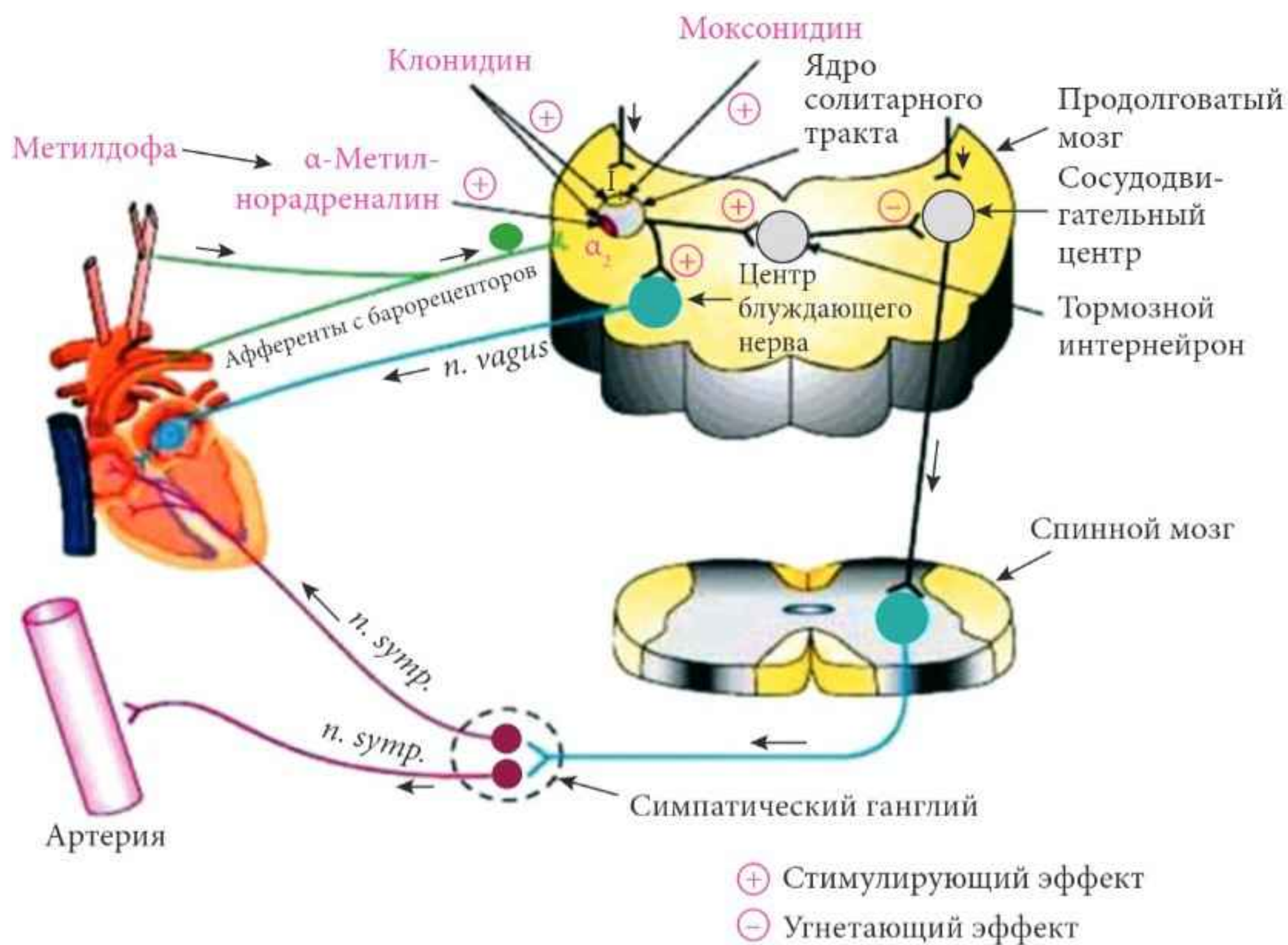


Рис. 3.6. Механизм влияния антигипертензивных препаратов центрального действия

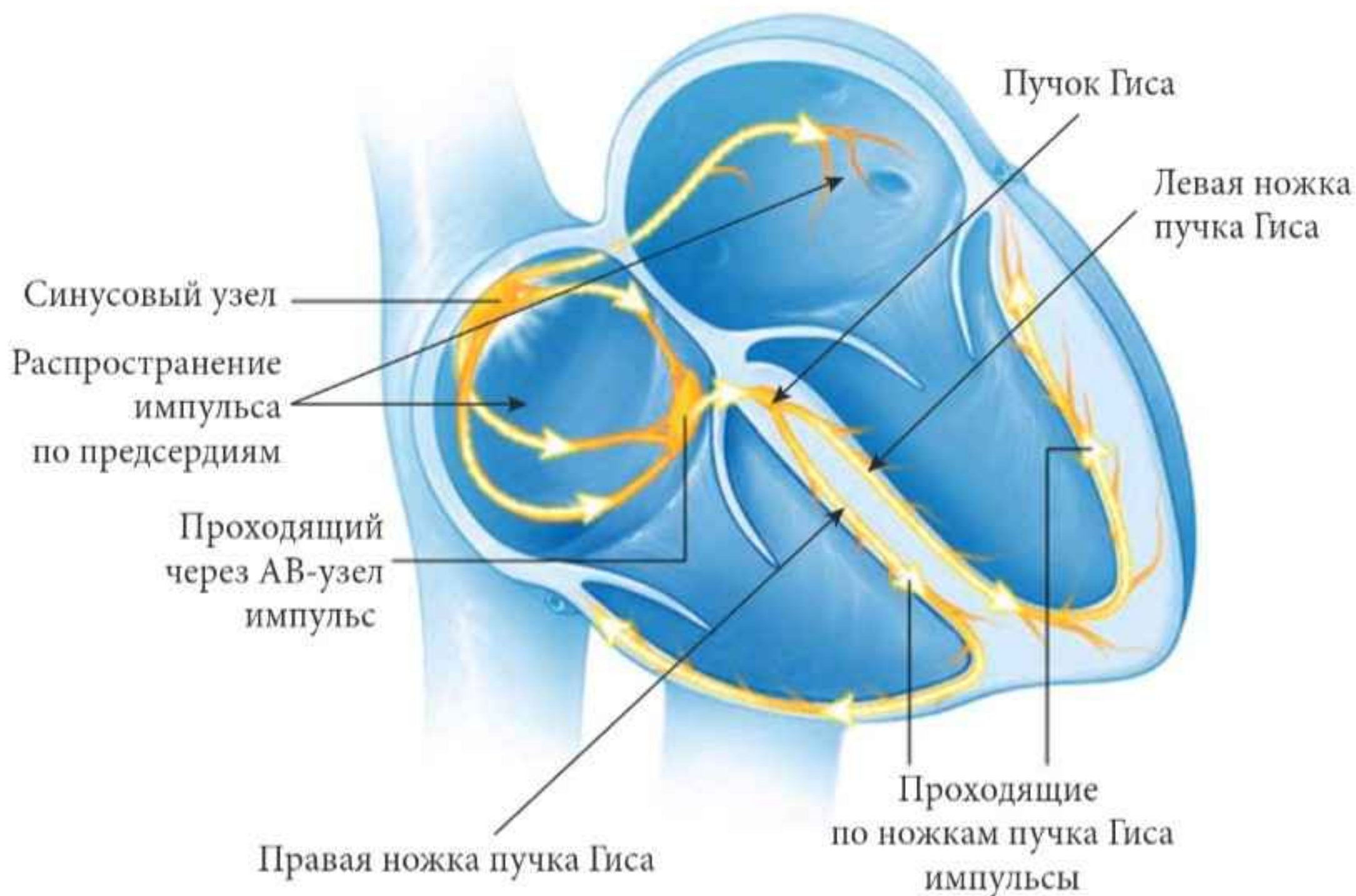


Рис. 4.1. Проводящая система сердца

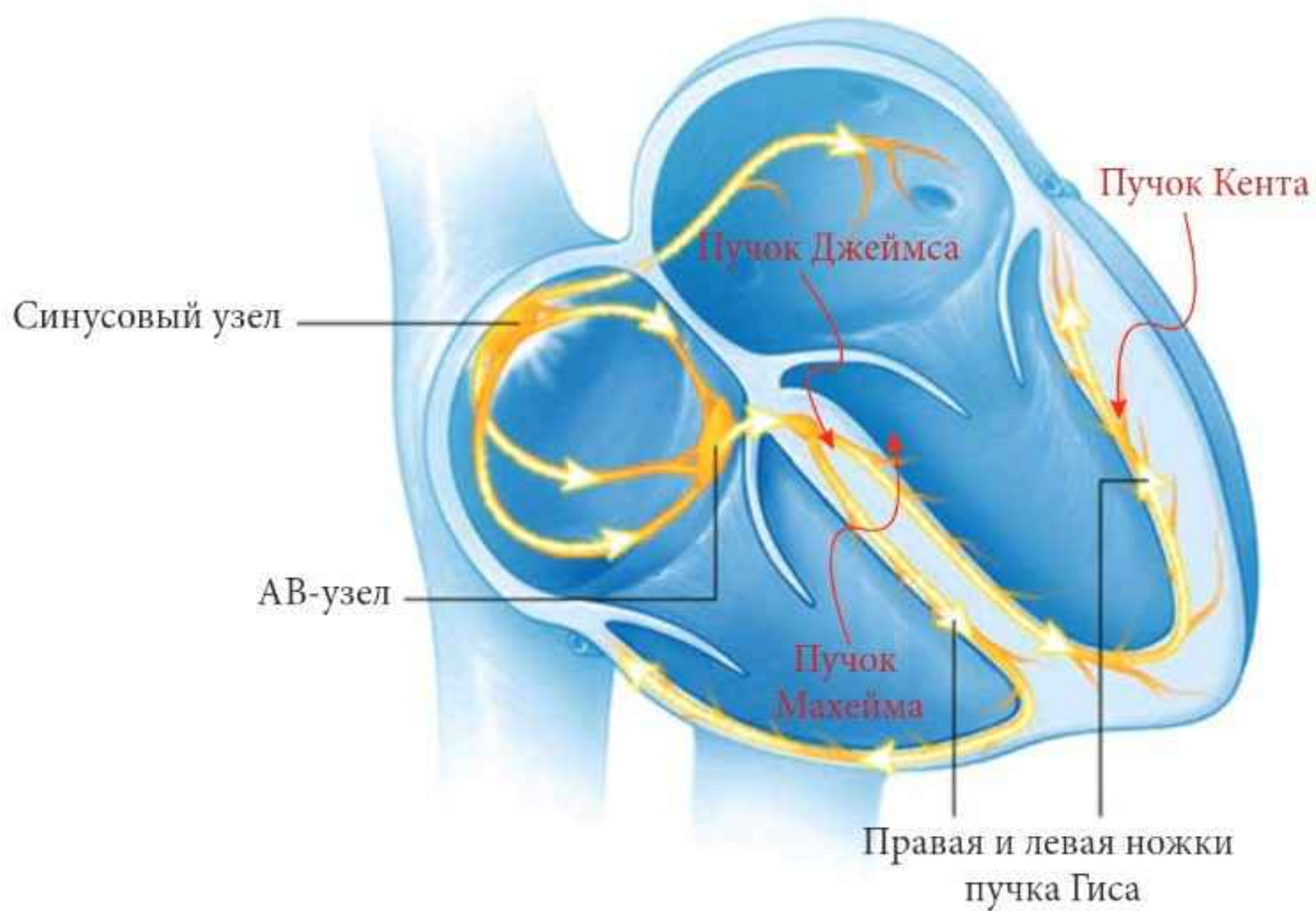


Рис. 4.2. Дополнительные проводящие пути

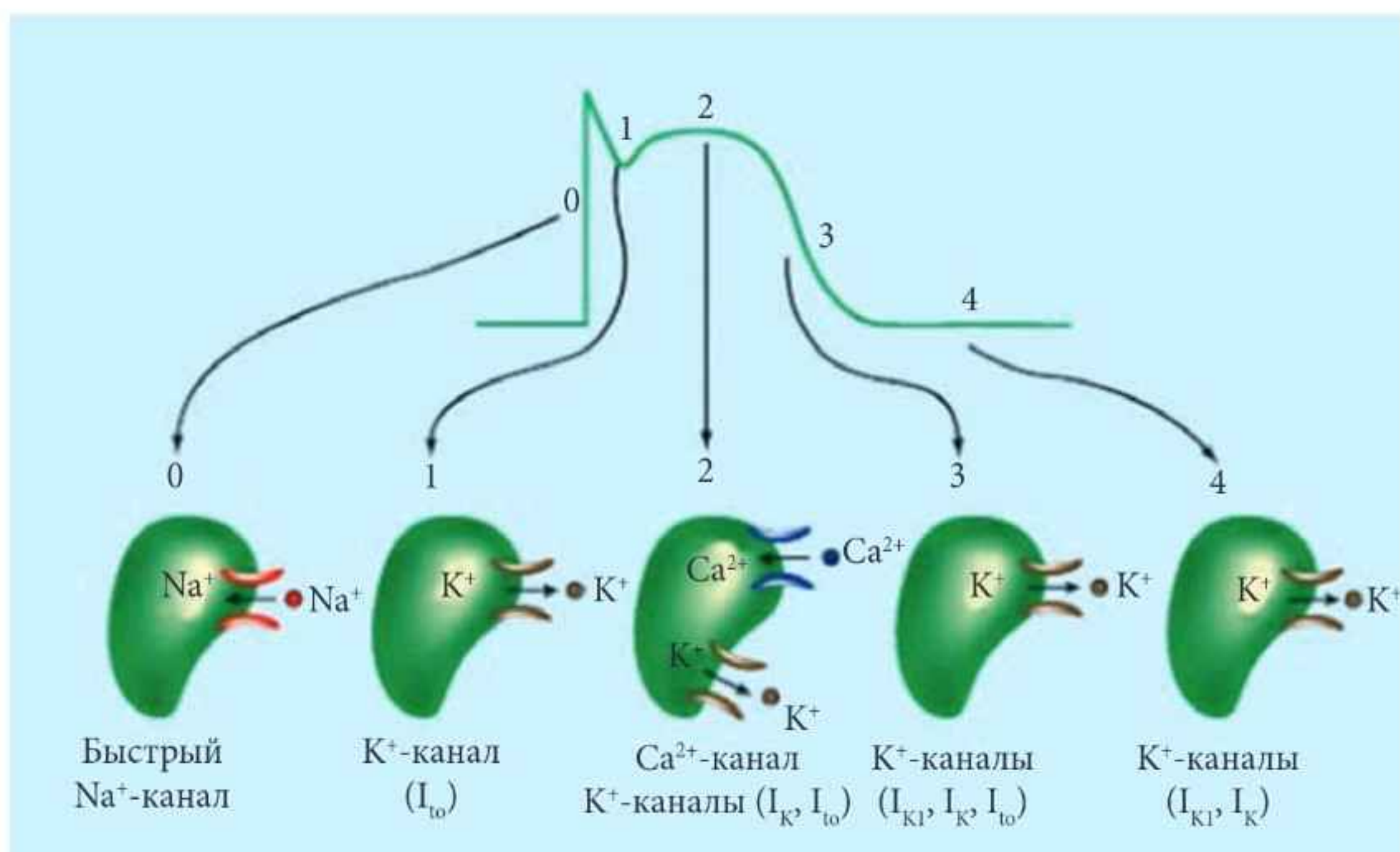


Рис. 4.4. Участие ионов в разные фазы потенциала действия кардиомиоцита